



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위 심사용 논문

직접경구항응고제의 처방 용량에
따른 뇌졸중 예방 및 출혈 위험

Effectiveness and Safety of Direct Oral
Anticoagulants According to Prescription Dose

서울대학교 대학원

의학과 협동과정 임상약리학전공

고 영 진

초 록

서론: 심방세동 환자에서 경구용항응고제는 뇌졸중의 예방을 위하여 사용된다. 하지만 기존에 사용되는 와파린은 출혈의 위험과 좁은 치료역으로 인하여 환자 뿐만 아니라 처방하는 의사에게도 사용에 많은 부담이 있었다. 이에 직접경구용항응고제가 개발되었으며, 이는 광범위하게 사용되고 있다. 하지만 여러 가지 직접경구용항응고제에서 사용용량에 따른 뇌졸중 및 출혈의 위험에 대한 연구결과는 제한적이다.

방법: 우리는 심방세동환자에서 직접경구용항응고제의 사용용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험을 평가하기 위하여 2013년부터 2017년까지 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 분석하였다. 연구대상자는 이전 심방세동을 진단받은 환자 중 2015년부터 2016년에 처음 직접경구용항응고제를 처방받은 경우로 하였다. 연구 대상자를 과거 와파린을 한번도 사용하지 않은 환자 및 사용경험이 있는 환자로 분류하였으며, 분류된 환자들은 apixaban, dabigatran, rivaroxaban의 정상용량 및 감소용량 군으로 구분하였다. 추적관찰은 환자가 허혈성뇌졸중, 주요 출혈, 사망, 자료의 종료일, 최초 처방된 직접경구용항응고제의 중단 혹은 변경 중 가장 빠른 시기를 기준으로 하였다. 분석은 3가지 직접경구용항응고제 군에 대해 감소용량군과 정상용량군 각각에서 공통참고군을 기반으로 1:1 성향점수매칭을 진행하였다. 성향점수의 산출에는 환자의 연령, 성별, 찰슨동반상병점수, CHA₂DS₂-VASc 점수, HAS-BLED 점수가 포함되었다.

결과: 2015년부터 2016년까지 심방세동을 진단받고 직접경구용항응고제를

처음 처방받은 94,242명에 대해 이전 와파린 사용 여부에 따라 와파린 미사용군 50,957명, 와파린 기사용군 43,285명을 확인하였다. 해당 환자들 중 제외기준을 적용 후 각각 38,542명과 28,824명에 대해 성향점수매칭을 진행하였으며, 와파린 미사용군의 직접경구용항응고제 정상용량군에서는 2,846쌍이, 직접경구용항응고제 감소용량군은 4,963명이, 와파린 기사용군의 직접경구용항응고제 정상용량군에서는 2,620쌍이, 직접경구용항응고제 감소용량군은 3,580쌍이 최종 매칭되었다. 와파린 미사용군 중 직접경구용항응고제 정상용량사용군에서 주요 출혈의 hazard ratio (HR)는 apixaban과 dabigatran이 rivaroxaban과 대비하여 0.72 (95% 신뢰구간 (95% CI): 0.59-0.89), 0.74 (95% CI 0.60-0.91)이었다. 와파린 미사용군 중 직접경구용항응고제 감소용량사용군에서 두개내출혈 발생위험의 HR는 dabigatran이 apixaban과 rivaroxaban 대비하여 0.48 (95% CI: 0.29-0.80), 0.60 (95% CI: 0.35-1.03)이었다. 와파린 기사용군 중 직접경구용항응고제 감소용량 사용군에서 주요 출혈의 HR는 apixaban이 dabigatran과 rivaroxaban 대비하여 0.76 (95% CI: 0.64-0.90), 0.80 (95% CI: 0.67-0.95)이었다.

결론: 직접경구용항응고제 각각의 출혈 위험을 직접 비교하였을 때 와파린 이전 사용여부와 직접경구용항응고제 처방 용량에 따라 각 직접경구용항응고제의 위장관계출혈과 두개내출혈 위험의 차이를 확인하였다. 따라서 직접경구용항응고제 선택시 주요 출혈 위험 평가 결과에 따라 약제 선택의 고려가 필요하다.

* 본 논문은 Journal of Korean Medical Science와 Therapeutic Advances in Drug Safety에 출판 완료된 아래 두 논문의 내용을 포함함.

- Ko YJ, Kim S, Park K, Kim M, Lee J, Yang BR, Kim MS, Park BJ. Impact of the health insurance coverage policy on oral anticoagulant prescription among patients with atrial fibrillation in Korea from 2014 to 2016. J Korean Med Sci. 2018;33(23):e163.
- Ko YJ, Kim S, Park K, Kim M, Lee J, Yang BR, Kim MS, Park BJ. Comparison of bleeding risks among non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Korea Adverse Event Reporting System database. Ther Adv Drug Saf. 2019;10:2042098619876737.

.....
주요어 : 경구용항응고제, 직접경구용항응고제, 뇌졸중, 출혈, 아픽사반,
다비가트란, 에독사반, 리바룩사반

학 번 : 2012-23655

목 차

1. 서 론	1
1.1 연구배경	1
1.2 연구목적	4
2. 연구 방법	5
2.1 연구 자료원	5
2.1.1 경구용항응고제의 사용양상 분석	5
2.1.2 경구용항응고제의 부작용 신고현황 파악	5
2.1.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험	7
2.2 연구 윤리	7
2.3 연구 설계	8
2.3.1 경구용항응고제의 사용양상 분석	8
2.3.2 경구용항응고제의 부작용 신고현황 파악	8
2.3.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험	15
2.4 통계 분석	17
2.4.1 경구용항응고제의 사용양상 분석	17
2.4.2 경구용항응고제의 부작용 신고현황 파악	17
2.4.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험	18
3. 연구 결과	22
3.1 경구용항응고제의 사용양상 분석	22
3.2 경구용항응고제의 부작용 신고현황 파악	32
3.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험	39

4. 고찰	56
4.1 경구용항응고제의 사용양상 분석	56
4.2 경구용항응고제의 부작용 신고현황 파악	58
4.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험	60
4.4 연구의 제한점	62
5. 결론	63
6. 참고문헌	64
Abstract	68

표 목 차

Table 1. Criteria of reduced dose by drug class	4
Table 2. Drug code of OACs in Korea.	6
Table 3. Index for signal detection in pharmacovigilance	9
Table 4. List of WHO-ART PT codes associated with bleeding	13
Table 5. List of CHA ₂ DS ₂ -VASc score and HAS-BLED score	19
Table 6. Working definition of diseases or drug prescription	20
Table 7. Age and sex distribution of patients with atrial fibrillation who were prescribed OACs in HIRA-NPS between 2014 and 2016 ...	24
Table 8. Prescription pattern of OACs in patients with atrial fibrillation by specialty of clinicians and type of institutes from HIRA-NPS between 2014 and 2016	25
Table 9. Prescription pattern of OACs in patients with atrial fibrillation by prescription dose and duration from HIRA-NPS between 2014 and 2016	31
Table 10. Baseline characteristics of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016	33
Table 11. Baseline characteristics before propensity score matching ...	42
Table 12. Baseline characteristics after propensity score matching ...	43
Table 13. Survival analysis for stroke and bleeding risk between new users of direct oral anticoagulants according to prescription dose	45
Table 14. Survival analysis for stroke and bleeding risk between prevalent users of direct oral anticoagulants according to prescription dose	46
Table 15. Average follow up duration according to definition of continuous prescription on new users of direct oral anticoagulants	50

Table 16. Average follow up duration according to definition of continuous prescription on prevalent users of direct oral anticoagulants	51
Table 17. Hazard ratio by using survival analysis in new user of DOACs according to ITT and PP follow-up method	52
Table 18. Hazard ratio by using survival analysis in prevalent user of DOACs according to ITT and PP follow-up method	54

그 림 목 차

Figure 1. Criteria of reduced dose by drug class	11
Figure 2. Scheme of study design for stroke and bleeding risk of direct oral anticoagulants according to prescription dose ..	16
Figure 3. Flow chart for selecting study population in HIRA-NPS	23
Figure 4. Quarterly trend of OAC prescription among patients with atrial fibrillation from HIRA-NPS between 2013 and 2016.	28
Figure 5. Quarterly trend of OAC prescription among patients with atrial fibrillation according to specialty of clinicians from HIRA NPS between 2013 and 2016.	29
Figure 6. Proportion of patients who were prescribed NOACs versus OACs according to region of institutes from HIRA-NPS between the latter half of 2015 and 2016.	30
Figure 7. Flow chart of signal detection and prioritization in KIDS-KD 2012-2016	34
Figure 8. Adjusted RORs according to type of bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016	36
Figure 9. Sequential analyses of adjusted ROR of any bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016	37
Figure 10. Sequential analyses of adjusted ROR of GI bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016	38
Figure 11. Flow chart of cohort construction for evaluation of stroke and bleeding risk between direct oral anticoagulants according to prescription dose	40

Figure 12. Kaplan–Meier curve of stroke and major bleeding risk between new users of direct oral anticoagulants according to prescription dose	47
Figure 13. Kaplan–Meier curve of stroke and major bleeding risk between prevalent users of direct oral anticoagulants according to prescription dose	48

1. 서 론

1.1 연구배경

심방세동은 전 인구의 약 1%의 유병율을 갖으며, 나이가 들수록 유병율이 증가하여 60세 이상에서는 약 3%-5% 유병율을 갖는 것으로 알려져 있다 [1-3]. 심방세동이 있을 경우 뇌졸중 발생위험을 약 5배 증가시키며, 전체 뇌졸중 발생의 약 20%의 원인으로 알려져 있다. 또한 심방세동을 동반한 환자에서 뇌졸중이 발생할 경우 광범위한 뇌손상을 유발하여 그 중증도가 상승한다 [4].

심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증을 예방하기 위해 warfarin으로 대표되는 비타민 K 길항제 경구항응고제를 사용한다. 메타분석 결과에 의하면 warfarin은 위약비교군에 비해 뇌졸중을 약 64% 감소시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 warfarin은 간에서 합성되는 혈액응고인자 II, VII, IX, X에 모두 작용하여 혈액응고과정의 내인성 및 외인성 경로를 비특이적으로 억제하는 기전을 가진 약제로, 약물농도의 예측이 어렵고 안전역이 좁아 자주 혈액 검사를 하며 약물농도를 조절하여야 하고, 수많은 약물 혹은 음식과의 상호작용이 있어 처방 및 사용에 어려움이 있다.

직접경구항응고제(direct oral anticoagulants, DOAC)는 이러한 warfarin을 대체하기 위해 개발되었으며, 현재 직접 트롬빈 억제제인 dabigatran과 응고인자 Xa억제제인 apixaban, edoxaban, rivaroxaban이 시판되었다. 대규모 3상 임상시험에서 직접경구항응고제는 전체 뇌졸중 발생률 및 출혈 부작용에서 warfarin과 비교해 유사하거나 적었다 [5-7].

직접경구항응고제의 안전성 및 유효성은 여러 임상시험을 통해 확인되었다. Dabigatran은 RE-LY 연구에서 dabigatran 150 mg 일2회 복용군에서 warfarin과 비교해 뇌졸중과 전신 색전증이 30% 감소하였으나, 주요 출혈은

유의한 차이를 보이지 않았다 [5]. Rivaroxaban은 ROCKET-AF 연구에서 rivaroxaban 20 mg을 투여한 군에서 warfarin과 비교해 뇌졸중 또는 전신색전증을 약 20% 감소하였으나, 출혈이나 사망의 차이는 보이지 않았다 [6]. Apixaban은 ARISTOTLE연구에서 apixaban 5 mg 일2회 복용군에서 warfarin과 비교해 뇌졸중이나 전신 색전증을 약 20% 감소하였고, 주요 출혈은 약 30% 감소하였다 [7]. Edoxaban은 ENGAGE AF-TIMI 48연구에서 edoxaban 60 mg을 복용한 군에서 warfarin과 비교하여 뇌졸중과 전신색전증은 약 20% 감소하였으며, 주요 출혈은 약 20% 감소하였다.

시판 후 시행된 관찰적 연구에서도 직접경구항응고제는 warfarin과 비교하여 뇌졸중 및 전신색전증을 감소시키며, 주요 출혈을 감소시킨 효과가 동일하게 확인되었다 [8-13]. 우리나라에서도 차 등이 2017년 보고한 논문에 의하면 건강보험 청구자료를 이용하여 warfarin과 직접경구항응고제의 뇌졸중 예방 효과 및 두개내출혈, 전체 사망을 확인하였을 때, 뇌졸중의 발생은 큰 차이가 없었지만, apixaban, dabigatran, rivaroxaban 모두 두개내출혈을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났으며, 특히 apixaban과 dabigatran은 와파린과 비교하여 전체 사망률이 낮았다 [9].

Dabigatran, edoxaban은 3상 임상시험에서 감소용량군에 대한 분석이 수행되었다. Dabigatran의 경우 RE-LY 연구에서 dabigatran 110 mg 일2회 복용군에서 warfarin과 비교해 뇌졸중과 전신 색전증이 약 10% 감소하였으며, 주요 출혈이 약 20% 감소하였다. Edoxaban은 ENGAGE AF-TIMI 48연구에서 edoxaban 30 mg을 복용한 군에서 와파린과 비교하여 뇌졸중과 전신색전증은 약 20% 감소하였으며, 주요 출혈은 약 20% 감소하였다.

감소용량에 대한 시판후 관찰적 연구는 2017년 Nielsen 등이 보고한 논문과, Staerk 등이 2018년 보고한 논문 등이 있다 [10-11]. Nielsen 등은 덴마크 청구자료를 이용하여 성향점수 매칭을 통해 용량과 상관없이 뇌졸중 및 전신색

전증과 출혈 위험에 대한 연구를 수행하여 2016년 발표하였으며, apixaban과 dabigatran이 warfarin에 비해 주요 출혈이 약 40% 감소한 것에 비해 rivaroxaban은 warfarin과 유사한 결과를 보였다. 하지만, 2017년 감소용량을 처방받은 사망을 대상으로 분석하였을 때 3가지 약제 모두 와파린과 유사한 출혈 위험을 보였다[12]. Staerk 등도 용량과 상관없이 직접경구항응고제와 warfarin의 안전성과 유효성에 대한 논문을 2017년 발표하였으며, 2018년 정상용량과 감소용량에서 뇌졸중 및 전신색전증과 출혈의 발생 차이를 확인하였다 [13]. 2018년 논문에서 정상용량과 감소용량 모두에서 뇌졸중과 전신색전증은 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 모두에서 유의한 차이가 없었지만, 주요 출혈은 정상용량군과 감소용량군 모두에서 rivaroxaban이 다른 2가지 약제에 비해 높은 결과를 보였다.

2018년 4월 대한부정맥학회에서 발간한 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 지침에서 추천 감소용량 및 적용기준을 Table 1.과 같이 제시하였다. 적용기준은 각 약제의 3상 임상시험에서 적용하였던 기준을 준용하였으며, 공통적으로 만성 신질환을 갖고 있는 경우와 고령인 경우가 해당된다. 심방세동이 있는 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 사용되는 직접경구항응고제의 용량결정은 주로 신장기능과 연령에 의해 결정되는 경우가 많으며, 심방세동이 연령이 증가함에 따라 유병율이 증가하므로, 정상용량과 감소용량의 사용 차이에 의한 안전성과 유효성의 확인은 주요한 문제이다.

하지만 3상 임상시험이 주로 서양인을 대상으로 수행되어 인종적 차이를 보이며, 동양인은 서양인에 비해 체구가 작기 때문에 상대적으로 감소용량 대상자가 상대적으로 많을 것으로 추정되기 때문에 한국인을 비롯한 동양인을 대상으로 직접경구항응고제의 감소용량에 대한 안전성과 유효성 연구가 충분하지 않은 상황으로 추가적인 연구가 필요하다.

Table 1. Criteria of reduced dose by drug class

Drug class	Criteria of reduced dose	Reduced dose
Dabigatran	Creatinine clearance 30–50 mL/min P-glycoprotein inhibitors Clopidogrel, aspirin, NSAIDs increased bleeding risk age 75 years or more	110 mg bid
Rivaroxaban	age 80 years or more Creatinine clearance 15–50 mL/min	15 mg qd
Apixaban	At least two of following: 1) age 80 years or more 2) body weight 60 kg or less 3) creatinine \geq 1.5mg/dL	2.5 mg bid
Edoxaban	P-glycoprotein inhibitors body weight 60 kg or less Creatinine clearance 15–50 mL/min	30 mg qd

1.2 연구목적

본 연구의 1차 목표는 처방용량에 따른 각 직접경구항응고제의 뇌졸중 예방효과 및 출혈 위험에 대해 비교하는 것이다. 이를 위해 첫째, 우리나라에서 직접경구항응고제의 시판 및 건강보험 적용에 따른 처방양상을 확인한다. 둘째, 직접경구항응고제의 출혈 이외 알려지지 않은 부작용 발생을 평가한다. 셋째, 각 직접경구항응고제의 정상용량과 감소용량 처방에 따른 뇌졸중 및 두 개내출혈, 위장관계출혈 위험을 직접 비교한다.

2. 연구 방법

2.1 연구 자료원

2.1.1 경구항응고제의 사용양상 분석

경구용항응고제의 사용양상을 확인하기 위하여 건강보험심사평가원의 환자표본자료 중 전체환자데이터셋을 활용하였다. 2015년 7월 직접경구항응고제의 보험기준 변화에 따른 2014년부터 2016년까지의 자료를 수령하였다. 본 건강보험심사평가원의 환자표본자료는 우리나라 국민의 의료기록을 포함하며, 여기에는 병원 내 처치와 병원 외 처방, 질병의 진단결과 및 환자의 성별, 연령과 진료를 시행한 의료기관의 특성과 의사의 전공과목 등이 포함되어 있다 [14]. 이 자료는 전체 국민의 약 3%를 16개의 연령구분과 2개의 성별 구분을 이용하여 층화한 후 무작위추출한 것으로 매년 새롭게 데이터셋을 생성한다. 따라서 약 140만여명의 환자를 포함하고 있으며, 각 연도의 환자 자료는 다른 연도와 연결되지 않는다. 본 자료의 진단명은 ICD-10을 기준으로 한다.

2.1.2 경구항응고제의 부작용 신고현황 파악

경구용항응고제의 부작용 신고현황을 파악하기 위하여 한국의약품안전관리원의 부작용보고자료를 이용하였다. 부작용보고자료는 2016년까지 총 1,089,163건이 보고되었으며, 90% 이상의 보고가 27개 지역의약품안전관리센터를 통해 보고 받고 있다. 부작용보고자료의 의약품 분류는 WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)의 ATC (Anatomic therapeutic chemical classification)을 따른다. 해당 자료 중 우리는 2012

년부터 2016년까지 apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin의 자료를 수령하였다. 각 약물의 ATC code 및 국내의약품코드는 Table 2.와 같다.

Table 2. Drug code of OACs in Korea.

Generic name	ATC code	Korean national code system
Apixaban	B01AF02	617001ATB 617002ATB
Dabigatran	B01AE07	613701ACH 613702ACH
Edoxaban	B01AF	643601ATB 643602ATB 643603ATB
Rivaroxaban	B01AF01	511401ATB 511402ATB 511403ATB 511404ATB
Warfarin	B01AA03	249103ATB 249105ATB

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, ATC= anatomical therapeutic chemical.

2.1.3 직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험

직접경구항응고제의 뇌졸중 및 출혈 위험을 평가하기 위하여 건강보험심사평가원 청구자료를 활용하였다. 자료는 2013년부터 2017년까지 한번이라도 apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban의 직접경구항응고제를 한번이라도 처방받은 모든 환자의 자료를 수령하였다. 본 자료는 우리나라 5,000여만명의 모든 국민의 자료를 포함한다. 본 자료의 변수는 2.1.1의 경구항응고제 사용양상 평가에서 활용된 자료와 동일하게 우리나라 국민의 모든 의료기관 이용자료로, 진단명 및 약물의 처방, 시술정보 등이 포함되어있다.

2.2 연구 윤리

본 연구는 건강보험심사평가원 청구자료 및 한국의약품안전관리원 부작용보고자료를 이용하여 수행되었다. 건강보험청구자료 및 부작용보고자료는 연구자에게 제공할 경우 개인식별정보를 제거하여 익명화된 형태로 추출 및 가공된다. 따라서 본 연구는 서울대학교 의과대학/서울대학교병원의 연구윤리심의위원회로부터 심의를 면제받았다. (IRB No.: 1706-112-860, 1711-017-897, 1805-101-946)

2.3 연구 설계

2.3.1 경구항응고제의 사용양상 분석

우리나라에서 사용되는 경구용항응고제의 구분은 아래 table 2.과 같다. 우리는 표 중 ATC code를 기준으로 우리나라에 출시된 모든 약품을 검색하였으며, 최종 분석에 와파린 및 직접경구용항응고제 4종의 모든 제형이 분석에 포함되었다. 우리는 다른 적응증으로 인한 경구용항응고제 처방을 제외하기 위하여 처방과 함께 심방세동 (ICD-10: I48)이 진단된 경우로 분석을 제한하였다.

사용양상 분석은 개별 처방건에 대해 시간적, 공간적, 인적 요소를 고려하여 분석하였다. 시간적 요소는 2015년 7월 직접경구용항응고제가 건강보험 급여항목에 포함됨에 따라 변화양상을 확인하였으며, 공간적 요소는 처방 병원의 지역에 따라 처방양상의 차이를 확인하였다. 인적요소는 환자 특성에 따라 연령 성별에 따른 처방양상을 확인하였으며, 의사 특성에 따라 전문과목, 의료기관 종별 및 감소용량을 사용한 환자의 분율을 확인하였다.

2.3.2 경구항응고제의 부작용 신고현황 파악

경구항응고제의 부작용 보고양상을 평가하기 위하여 우리는 불균등분석을 적용하였다. 불균등분석은 특정 약물의 특정 부작용이 다른 약물에 비해 더 많이 보고될 경우 해당 약물과 부작용이 서로 관련성이 있을 가능성이 있을 것으로 추정하는 분석방법이다. 불균등분석을 위해 우리는 PRR (proportional reporting ratio), ROR (reporting odds ratio), IC (information component)의 3가지 지표를 사용하였다[15-17]. 세가지 지표의 계산방법 및 정의는 Table 3.과 같다. 이 3가지 지표가 모두 유의한 경우 해당 약물과 부작용이 실마리인 것으로 평가하였다.

Table 3. Index for signal detection in pharmacovigilance

Index	Calculation	Criteria
PRR	$\frac{P(AE drug)}{P(AE -drug)}$	PRR ≥ 2 and χ -squared ≥ 4
ROR	$\frac{\frac{P(AE drug)}{P(-AE drug)}}{\frac{P(AE -drug)}{P(-AE -drug)}}$	ROR ≥ 2 and χ -squared ≥ 4
IC	$\log_2 \frac{P(AE drug)}{P(AE)}$	Lower limit of 95% CI ≥ 0

PRR, proportional reporting ratio; ROR, reporting odds ratio; IC, information component; AE, adverse events; CI, confidence interval

우리는 직접경구항응고제가 출혈 이외에 다른 실마리정보를 보이는지 평가하기 위하여 실마리 우선순위화를 진행하였다. 이는 실마리정보가 평가하기 어려울 정도로 많이 확인될 경우 실마리의 특이도를 높이기 위하여 사용되는 방법이다. 우선순위화는 우선 3건 이상 보고된 부작용에서 불균형분석을 수행하여 1차적으로 실마리를 확인하였다. 확인된 부작용에 대해 2단계의 우선순위화를 진행하였다 [18]. 첫 번째, 보고자에 의해 심각한 부작용으로 보고된 경우에 대해 불균형분석을 진행하였다. 심각한 부작용은 사망, 입원, 장애, 생명의 위협, 및 기타로 구분된다. 두 번째 단계로 보고자에 의해 평가된 약물과 부작용의 인과관계가 possible 이상인 경우에 대해 불균형분석을 진행하였다. 이를 통해 최종적으로 우선순위의 실마리정보를 확인하였다.

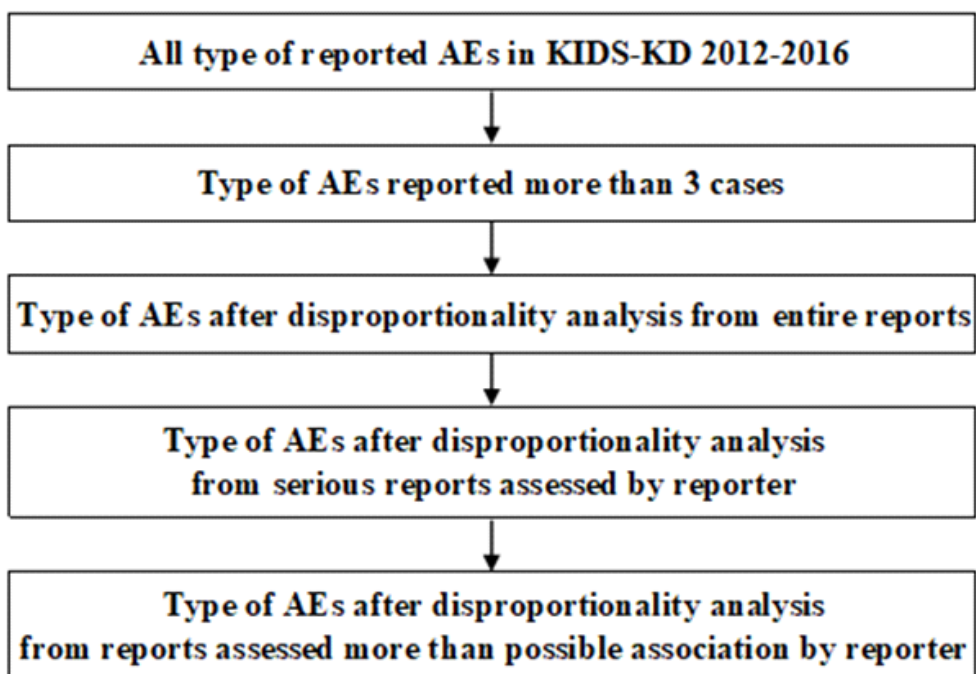


Figure 1. Signal prioritization process

우리는 경구항응고제의 잘알려진 부작용인 출혈이 자발적부작용보고자료에서 검색되는지 여부를 확인하기 위하여 부작용 중 출혈과 관련된 WHO-ART를 선별하였다. WHO-ART 코드 중 출혈과 관련된 PT 용어는 총 62개 였으며, 주요한 출혈은 26개가 식별되었다. 주요한 출혈은 두개내출혈과 관련된 8개의 PT와 위장관계출혈과 관련된 18개 PT로 구성된다. 자세한 PT의 구성은 Table 4.와 같다.

Table 4. List of WHO–ART PT codes associated with bleeding

PT Code	Diagnosis	PT Code	Diagnosis
70	haemarthrosis	926	haemorrhage anterior chamber eye
252	retinal haemorrhage	930	gingival bleeding
276 †	duodenal ulcer haemorrhagic	1004	ocular haemorrhage
288 †	gastric ulcer haemorrhagic	1014 †	haemorrhage rectum
289 †	gastric ulcer haemorrhagic perforated	1068 †	haemorrhage intracranial
292 †	gastritis haemorrhagic	1085 †	hepatic haemorrhage
294 †	GI haemorrhage	1135	haemorrhage in pregnancy
297 †	haematemesis	1143	hemopericardium
306 †	melaena	1180	colitis haemorrhagic
312 †	oesophageal ulceration haemorrhagic	1193	muscle haemorrhage
313	oral haemorrhage	1205	dermatitis haemorrhagic
316 †	peptic ulcer haemorrhagic	1211	conjunctival haemorrhage
317 †	peptic ulcer haemorrhagic perforated	1214 †	haemorrhage retroperitoneal
444 †	cerebral haemorrhage	1348	purpura thrombocytopenic
452	haemorrhage NOS	1353	haematoma
459	purpura	1419 †	haemorrhage

462	rash purpuric	1499	intraabdominal post–menopausal bleeding
463 †	subarachnoid haemorrhage	1553	splinter haemorrhages
515	epistaxis	1570 †	haemorrhage cerebellar
516	haemoptysis	1571 †	haemorrhage brain stem
534	pulmonary haemorrhage	1744	penile haemorrhage
538	respiratory tract haemorrhage	1747	post–operative haemorrhage
588 †	haemoperitoneum	1752	injection site bleeding
600	cystitis haemorrhagic	1757	vitreous haemorrhage
604	haematuria	1989 †	haemorrhage stroke
651	intermenstrual bleeding	2033	application site bleeding
656	menorrhagia	2049	coronary atheroma haemorrhage
658	withdrawal bleeding	2134 †	haemorrhage foetal
666	uterine haemorrhage	2151	anaemia haemorrhagic
668	vaginal haemorrhage	2152 †	haemorrhage brain
759 †	adrenal haemorrhage	2194 †	ascites haemorrhagic
763 †	duodenal ulcer haemorrhagic perforated		

* WHO–ART PT, WHO adverse reaction terminology Preferred Terms; GI, gastrointestinal; NOS, not otherwise specified

†, defined as major bleeding

2.3.3 직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험

직접경구용항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중과 출혈 위험을 평가하기 위하여 apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban을 사용한 군을 이용하여 코호트를 구축하였다. 해당 코호트는 2013년부터 2017년까지 한번이라도 직접경구용항응고제를 처방받은 환자로 정의되었다. 해당 코호트에서 2015년부터 2016년 사이에 처음으로 처방받은 환자를 직접경구용항응고제를 처음으로 사용한 신규 처방자로 정의하였으며, 2013년부터 최초 처방 직전까지의 기간을 과거력을 확인하기 위한 기간으로 정의하였다. 직접경구용항응고제의 적응증을 심방세동에 의한 환자로 제한하기 위하여 과거력을 확인하기 위한 기간 중 한번이라도 심방세동 (ICD-10: I48)을 진단받은 것을 확인하였다. 약제 간의 뇌졸중과 출혈 위험의 비교성을 위하여 최초 처방 받은 시점에 환자의 나이가 40세 미만이거나 100세 이상인 경우, 직접경구용항응고제의 다른 적응증 혹은 금기에 해당하는 폐색전, 심부정맥혈전, 심장판막 질환, 관절치환술, 신부전을 진단받은 경우, 그리고 연구의 결과변수에 해당하는 뇌졸중, 뇌출혈, 위장관계 출혈을 진단받은 경우는 대상 환자에서 제외하여 최종 연구 대상자를 선정하였다.

최종 연구대상자에 대하여 최초 직접경구용항응고제를 처방받은 시점부터 2017년 12월까지를 연구의 추적관찰기간으로 정의하였다. 추적관찰의 종료는 2017년 12월 31일, 최초 뇌졸중, 뇌출혈, 위장관계 출혈을 진단받은 시점, 사망, 최초 처방받은 직접경구용항응고제의 변경 혹은 중단시점 중 가장 빠른 시점으로 정의하였다. 직접경구용항응고제의 중단은 직접경구용항응고제의 처방 중 이전 처방의 처방기간 종료 후 7일, 14일, 28일 이내에 재처방을 받지 않은 경우로 정의하였다 (Figure 2.).

각 직접경구용항응고제의 감소용량에 대한 정의는 각 처방의 일평균 처방용량을 기준으로 하였다. apixaban의 경우 5mg씩 일 2회 복용을 기준

으로 하여 일 10mg 미만을 처방받은 경우, dabigatran은 150mg을 일 2회 복용하는 것을 기준으로 일 300mg 미만을 처방받은 경우, edoxaban은 60mg을 일 1회 복용하는 것을 기준으로 일 60mg 미만을 처방받은 경우, rivaroxaban은 20mg을 일 1회 복용하는 것을 기준으로 일 20mg 미만을 처방받은 경우로 정의하였다.

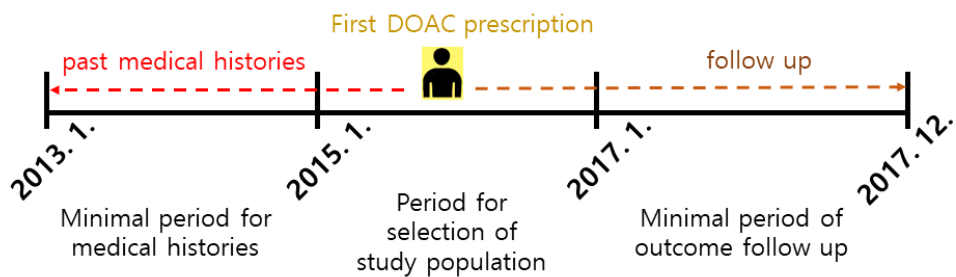


Figure 2. Scheme of study design for stroke and bleeding risk of direct oral anticoagulants according to prescription dose

2.4 통계 분석

2.4.1 경구항응고제의 사용양상 분석

경구항응고제의 사용양상을 확인하기 위하여 환자, 의사, 의료기관, 시간에 따른 특성에 따른 변화를 확인하였다. 환자 특성은 처방받은 환자의 연령과 성별을, 의사 특성은 처방한 의사의 전공과목 및 경구항응고제 처방의 용량 및 기간을, 의료기관의 특성은 의료기관의 종별, 지역을 확인하였다. 시간에 따른 사용양상의 변화를 확인하기 위하여 각 분기별 사용양상을 time series 분석을 진행하였다. 처방의 기간을 확인하였을 때, 70% 이상에서 1개월 이상 3개월 미만이었기 때문에 기간의 단위를 분기로 설정하였다. Durbin-Watson test for assumption of serial autocorrelation을 적용하여 시계열적 변화의 상관관계에 autocorrelation이 있는지 여부를 확인하였으며, 통계적으로 유의하지 않을 것을 확인하였다. 이에 2015년 3분기 직접경구항응고제에 대한 건강보험 적용의 변화에 따른 사용양상의 변화 크기를 확인하기 위하여 interrupted time series 분석을 적용하였다 [19].

2.4.2 경구항응고제의 부작용 신고현황 파악

경구항응고제의 부작용 신고현황의 통계적 분석을 위하여 우리는 전체 출혈 주요출혈 및 뇌출혈, 위장관계 출혈을 결과변수로 하여 multiple logistic regression을 적용하였으며, warfarin과 비교한 각 apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban의 ROR을 확인하였다. 부작용이 보고된 환자의 연령 및 성별을 이용하여 ROR을 보정하였다.

연구기간 중 직접경구항응고제의 경우 약제의 출시 및 국내 건강보험 적용의 변화가 있어 이러한 영향에 의한 부작용보고양상의 변화를 확인하

기 위하여 14년부터 16년까지 분기별 sequential 분석을 적용하였다. Sequential 분석은 기존 보고된 부작용 보고건을 포함하여 새로운 분기별로 부작용 관련 지표의 변화를 확인하는 것으로, 새로 출시된 약제의 경우 최초 출시된 시점에서 적응 보고건에 의한 통계적 유의성의 변화 및 특정 부작용의 과대보고 경향을 확인할 수 있다.

2.4.3 직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험

직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험을 비교하기 위하여 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 처방 환자를 정상용량 처방군, 감소용량 처방군으로 구분하였으며, 각 직접경구항응고제를 정상용량 처방군 및 감소용량 처방군끼리 짝짓기를 시행하였다. 매칭은 각 환자에 대하여 성향점수를 산출하여 이를 greedy 방법을 이용하였으며, 3군의 짝짓기를 위하여 common-referent group 1:1 짝짓기 방법을 적용하였다. Common-referent group 1:1 짝짓기는 3군간의 짝짓기를 시행할 경우 referent 군을 선정하여 이에 대해 다른 2군의 짝짓기를 시행하는 방법이다. 우리의 연구에서는 가장 적은 환자군을 가진 apixaban군을 referent 군으로 선정하였으며, apixaban군에 대해 dabigatran, rivaroxaban 군을 각각 짝짓기를 시행하였다.

각 환자의 성향점수를 산출하기 위하여 최초 직접경구항응고제를 처방하기 전 환자의 과거력을 이용하여 환자의 연령 및 성별, Charlson 동반상병, HAS-BLED 점수를 이용한 출혈성향, CHA₂DS₂-VASc 점수를 이용한 뇌졸중 위험을 확인하였다. HAS-BLED와 CHA₂DS₂-VASc 점수의 구성은 Table 5.와 같다. 확인된 과거력을 이용해 logistic regression을 적용해 성향점수를 산출하였다. 연구의 결과변수 및 과거력 확인을 위한 질환의 조작적 정의는 Table 6.과 같다.

짜깃기가 시행된 apixaban, dabigatran, rivaroxaban군에 대해 Cox proportional hazard model을 이용한 생존분석 및 Kaplan-Meier 곡선과 log-rank 분석을 시행하였다.

민감도 분석을 위하여 우리는 ITT (intention to treat) 방법과 더불어 PP (per protocol) 방법을 적용하여 분석을 진행하였다. PP 분석은 직접 경구용항응고제의 처방연속성을 이전 처방의 처방일수의 마지막날과 다음 처방의 처방일의 차이를 확인하였으며, 이 차이가 7일, 14일, 28일인 경우로 모형을 구축하였다. PP 분석으로 최초 처방한 직접경구용항응고제가 다른 경구용항응고제로 변환되었거나 처방이 중단된 경우는 추적관찰 중단으로 처리하였다.

Table 5. List of CHA₂DS₂-VASc score and HAS-BLED score

List	Points
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TE/transient ischaemic attack	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Female Sex	1
HAS-BLED score	
Hypertension	1
Abnormal renal or liver function	1 or 2
Stroke/TE/ transient ischaemic attack	1
Bleeding	1
Labile INR (data were not available)	1
Elderly (age ≥65 years)	1
Drugs (antiplatelet agents, NSAIDs) or alcohol abuse	1 or 2

Table 6. Working definition of diseases or drug prescription

Disease or drug prescription	Working definition
Non-valvular atrial fibrillation	Presence of ICD10: I48. Absence of ICD10: I05, I06, I080, I081, I082, I083, Z952, Z954.
Deep venous thrombosis	ICD10: I801–I803, I808, I809, I821–I823, I828, I829
Pulmonary embolism	ICD10: I26.
Vitamin K antagonist	ATC: B01AA03, B01AA04.
Dabigatran	ATC: B01AE07.
Rivaroxaban	ATC: B01AF01.
Apixaban	ATC: B01AF02.
Edoxaban	ATC: B01AF03.
Stroke/thromboembolism	ICD10: I63, I64, G458, G459, I74.
Ischemic stroke	ICD10: I63
Major bleeding	ICD10: I312, N02, R31, R04, H313, H356, H431, H450, H052A, K228F, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K298A, K625, K638B, K638C, K661, K838F, K868G, K920, K921, K922, I850, I864A, S064, S065, S066, G951A, S368D, J942, D500, D62.
Intracranial bleeding	ICD10: I60, I61, I62, S064, S065, S066.
Gastrointestinal bleeding	ICD10: K228F, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K298A, K625, K638B, K638C, K661, K838F, K868G, K920, K921, K922, I850, I864A.

Myocardial infarction	ICD10: I21, I22.
Ischemic heart disease	ICD10: I20–I25.
Peripheral artery disease	ICD10: I70
Heart failure	ICD10: I42, I50, I110, J81.
Diabetes mellitus	ATC: A10.
Hypertension	ATC: C02A, C02B, C02C, C02L, C03A, C03B, C03D, C03E, C03X, C07B, C07C, C07D, C08G, C02DA, C09BA, C09DA, C02DB, C02DD, C02DG, C07A, C07B, C07C, C07D, C07F, C08, C09BB, C09DB, C09AA, C09BA, C09BB, C09CA, C09DA, C09DB, C09XA02, C09XA52, C03EA, C03EB, C03C, C03EB.
Chronic kidney disease	ICD10: E102, E112, E132, E142, I120, M321B, N02–N08, N11, N12, N14, N18, N19, N26, N158, N159, N160, N162, N163, N164, N168, Q61.
Abnormal liver function	ICD10: B15–B19, C22, D684C, I982, K70–K77, Q618A, Z944.
Alcohol abuse	ICD10: E244, E52, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, L278A, O354, T51, Z714, Z721. ATC: N07BB.
Cancer	ICD10: Presence of C.

3. 연구 결과

3.1 경구용항응고제의 사용양상 분석

경구용항응고제의 사용양상을 확인하기 위하여 건강보험심사평가원의 표본자료를 확인한 결과 경구용항응고제를 처방받은 환자는 2014년에 5,160명, 2015년에 6,812명, 2016년에 7,464명이었다. 이 중 경구용항응고제를 처방받았을 때 심방세동을 동시에 진단받은 환자는 2014년에 3,114명, 2015년에 3,954명, 2016년에 4,828명으로 증가하였다 (Figure 3.).

2014년부터 2016년까지 경구용항응고제를 처방받은 환자의 성별, 연령 분포를 각 경구용항응고제별로 확인하였을 때, 모든 연령군에서 전체 경구용항응고제 처방 중 직접경구용항응고제 처방이 증가하였으며, 특히 70대 이상의 고령군에서 이러한 경향이 두드러지게 나타났다 (Table 7.).

경구용항응고제를 처방한 의사의 전공과목 및 의료기관의 종별에 따른 처방양상을 확인하였을 때, 내과와 신경과를 전공한 의사에서 warfarin에서 직접경구용항응고제로 처방의 변화가 더 두드러지게 나타났으며, 1차 의료기관보다는 2차 및 3차 의료기관에서 통계적으로 유의하게 직접경구용항응고제의 선호가 확인되었다 (Table 8.).

Figure 3. Flow chart for selecting study population in HIRA-NPS.

No. of participants in HIRA-NPS from 2014 to 2016		
2014: 1,446,632	2015: 1,453,486	2016: 1,468,033
No. of patients who were prescribed OACs in HIRA-NPS from 2014 to 2016		
2014: 5,160	2015: 6,812	2016: 7,464
No. of patients with atrial fibrillation who were prescribed OACs in HIRA-NPS from 2014 to 2016		
2014: 3,114	2015: 3,954	2016: 4,828

HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Sample, OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin.

Table 7. Age and sex distribution of patients with atrial fibrillation who were prescribed OACs in HIRA–NPS between 2014 and 2016.

Characteristics	Warfarin (%)	Apixaban (%)	Dabigatran (%)	Edoxaban (%)	Rivaroxaban (%)	Total (%)
2014	3,013 (96.8)	17 (0.5)	87 (2.8)	0 (0.0)	58 (1.9)	3,114 (100.0)
Sex						
Male	1,639 (96.9)	13 (0.8)	45 (2.7)	0 (0.0)	29 (1.7)	1,691 (100.0)
Female	1,374 (96.6)	4 (0.3)	42 (3.0)	0 (0.0)	29 (2.0)	1,423 (100.0)
Age (Mean ± SD)	69.3 ± 11.0	66.8 ± 11.9	73.5 ± 9.9	-	69.8 ± 11.3	69.4 ± 11.0
< 60	571 (97.4)	4 (0.7)	9 (1.5)	0 (0.0)	12 (2.0)	586 (100.0)
60-69	735 (97.0)	6 (0.8)	16 (2.1)	0 (0.0)	12 (1.6)	758 (100.0)
70-79	1,216 (96.9)	5 (0.4)	37 (2.9)	0 (0.0)	21 (1.7)	1,255 (100.0)
80+	491 (95.3)	2 (0.4)	25 (4.9)	0 (0.0)	13 (2.5)	515 (100.0)
2015	3,062 (77.4)	446 (11.3)	625 (15.8)	0 (0.0)	664 (16.8)	3,954 (100.0)
Sex						
Male	1,697 (77.5)	246 (11.2)	359 (16.4)	0 (0.0)	339 (15.5)	2,190 (100.0)
Female	1,365 (77.4)	200 (11.3)	266 (15.1)	0 (0.0)	325 (18.4)	1,764 (100.0)
Age (Mean ± SD)	69.1 ± 11.1	72.7 ± 9.5	71.9 ± 9.1	-	72.3 ± 10.0	69.9 ± 10.8
< 60	576 (87.1)	42 (6.3)	58 (8.8)	0 (0.0)	70 (10.6)	661 (100.0)
60-69	811 (79.3)	106 (10.4)	162 (15.8)	0 (0.0)	161 (15.7)	1,023 (100.0)
70-79	1,187 (75.6)	190 (12.1)	273 (17.4)	0 (0.0)	276 (17.6)	1,570 (100.0)
80+	488 (69.7)	108 (15.4)	132 (18.9)	0 (0.0)	157 (22.4)	700 (100.0)
2016	2,134 (44.2)	780 (16.2)	826 (17.1)	350 (7.2)	1,352 (28.0)	4,828 (100.0)
Sex						
Male	1,179 (44.1)	424 (15.9)	494 (18.5)	185 (6.9)	733 (27.4)	2,674 (100.0)
Female	955 (44.3)	356 (16.5)	332 (15.4)	165 (7.7)	619 (28.7)	2,154 (100.0)
Age (Mean ± SD)	68.5 ± 11.4	73.1 ± 9.3	71.7 ± 9.4	72.7 ± 8.7	73.0 ± 9.2	70.7 ± 10.5
< 60	460 (63.4)	70 (9.6)	89 (12.3)	28 (3.9)	138 (19.0)	726 (100.0)
60-69	552 (46.8)	169 (14.3)	207 (17.5)	88 (7.5)	321 (27.2)	1,180 (100.0)
70-79	791 (40.0)	336 (17.0)	368 (18.6)	161 (8.1)	598 (30.3)	1,976 (100.0)
80+	331 (35.0)	205 (21.7)	162 (17.1)	73 (7.7)	295 (31.2)	946 (100.0)

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Sample.

Table 8. Prescription pattern of OACs in patients with atrial fibrillation by specialty of clinicians and type of institutes from HIRA-NPS between 2014 and 2016.

Characteristics	Warfarin (%)	Apixaban (%)	Dabigatran (%)	Edoxaban (%)	Rivaroxaban (%)	Total (%)	<i>P</i> value
Year							< 0.001
2014	15,234 (96.3)	48 (0.3)	361 (2.3)	0 (0.0)	173 (1.1)	15,816 (100.0)	
2015	14,267 (76.4)	1,011 (5.4)	1,630 (8.7)	0 (0.0)	1,758 (9.4)	18,666 (100.0)	
2016	10,011 (44.3)	2,828 (12.5)	3,436 (15.2)	873 (3.9)	5,455 (24.1)	22,603 (100.0)	
Specialty of clinicians							< 0.001
Internal medicine	30,247 (70.2)	2,836 (6.6)	3,627 (8.4)	750 (1.7)	5,652 (13.1)	43,112 (100.0)	
Neurology	6,443 (61.4)	968 (9.2)	1,619 (15.4)	95 (0.9)	1,372 (13.1)	10,497 (100.0)	
Thoracic surgery	1,441 (97.2)	9 (0.6)	1 (0.1)	8 (0.5)	23 (1.6)	1,482 (100.0)	
Others	1,381 (69.3)	74 (3.7)	180 (9.0)	20 (1.0)	339 (17.0)	1,994 (100.0)	

Type of institutes < 0.001

Tertiary hospital	15,937 (69.8)	2,373 (10.4)	1,916 (8.4)	318 (1.4)	2,304 (10.1)	22,848 (100.0)
Secondary hospital	17,942 (66.9)	1,289 (4.8)	2,854 (10.6)	480 (1.8)	4,263 (15.9)	26,828 (100.0)
Primary clinics	5,633 (76.0)	225 (3.0)	657 (8.9)	75 (1.0)	819 (11.1)	7,409 (100.0)
Total prescription	39,512 (69.2)	3,887 (6.8)	5,427 (9.5)	873 (1.5)	7,386 (12.9)	57,085 (100.0)

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Samples.

시간에 따른 경구용항응고제 처방 양상의 변화를 확인하였을 때, 2015년 3분기 직접경구용항응고제에 대한 건강보험 적용 됨에 따라 전체적인 경구용항응고제의 처방량 및 처방 증가속도가 interrupted time series 분석을 적용하였을 때 통계적으로 유의한 것을 확인하였다 (Figure 4.). 건강보험 적용에 의한 효과로 처방속도는 분기 당 67명 증가하였으며, 처방량은 2015년 3분기 470명 증가하였다 ($P < 0.001$).

처방의사의 전공과목에 따라 2015년 3분기 건강보험 적용의 효과를 확인하였을 때, 내과를 전공한 의사들의 경구용항응고제 처방이 통계적으로 유의하게 처방량 및 처방 증가속도가 유의하게 증가한 것을 확인하였다 (Figure 5.). 하지만 신경과 및 흉부외과, 그리고 다른 과목을 전공한 의사에게선 이러한 건강보험 적용에 의한 즉각적인 처방양상의 변화는 확인할 수 없었다.

지역에 따른 2015년 3분기 건강보험 적용의 효과를 확인하였을 때, 전국적으로 경구용항응고제 대비 직접경구용항응고제 처방의 비율은 2015년 하반기 42.6%에서 2016년 하반기에는 62.5%로 증가하였으며, 이러한 처방비율의 변화는 전국적으로 유사한 양상을 보였다. (Figure 6.) 하지만 제주도의 경우 전체 경구용항응고제 처방 대비 직접경구용항응고제 처방이 2015년 하반기 26.6%에서 2016년 하반기 38.8%로 다른 시도에 비해 변화 속도가 통계적으로 유의하게 느린 것을 확인하였다 ($P < 0.001$).

경구용항응고제의 처방기간과 처방용량을 확인하였을 때, 5가지 경구용항응고제 모두는 평균적으로 60여일 동안 복용할 수 있는 처방기간으로 처방되고 있었다 (Table 9.). 직접경구용항응고제의 감소용량 처방 분율을 확인하였을 때, 통계적으로 유의하게 dabigatran이 64.1%로 가장 높았으며, apixaban이 49.5%로 가장 낮았다 ($P < 0.001$).

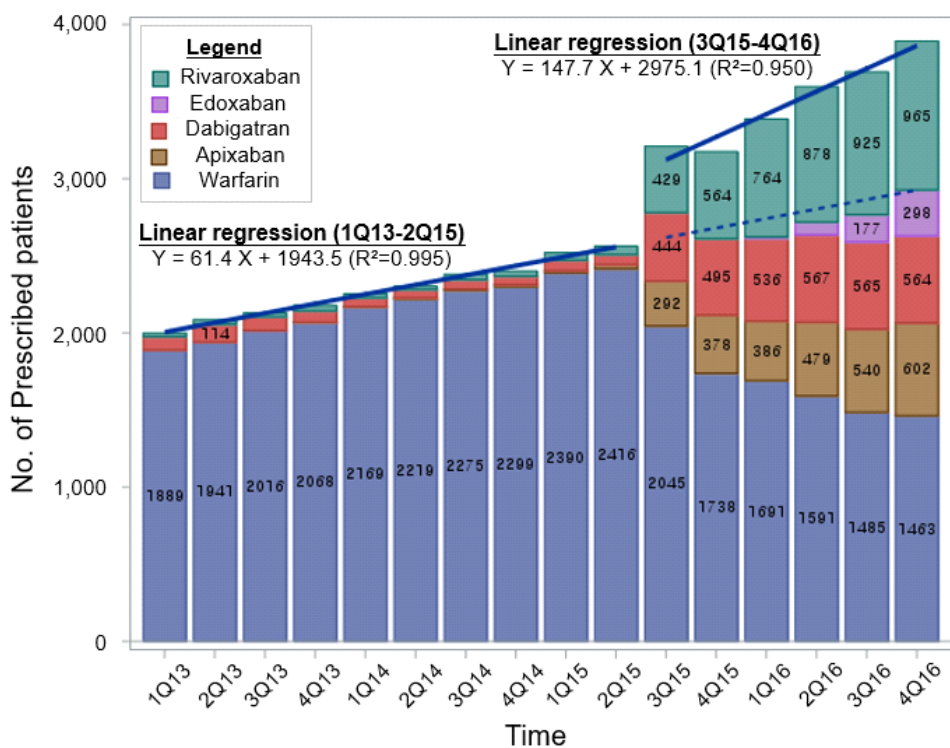


Figure 4. Quarterly trend of OAC prescription among patients with atrial fibrillation from HIRA-NPS between 2013 and 2016.

Solid line= results of segmented regression analysis of interrupted time series method, dotted line= expected number of patients who were prescribed OACs, estimated by the trend between the first quarter of 2013 and the second quarter of 2015.

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Samples.

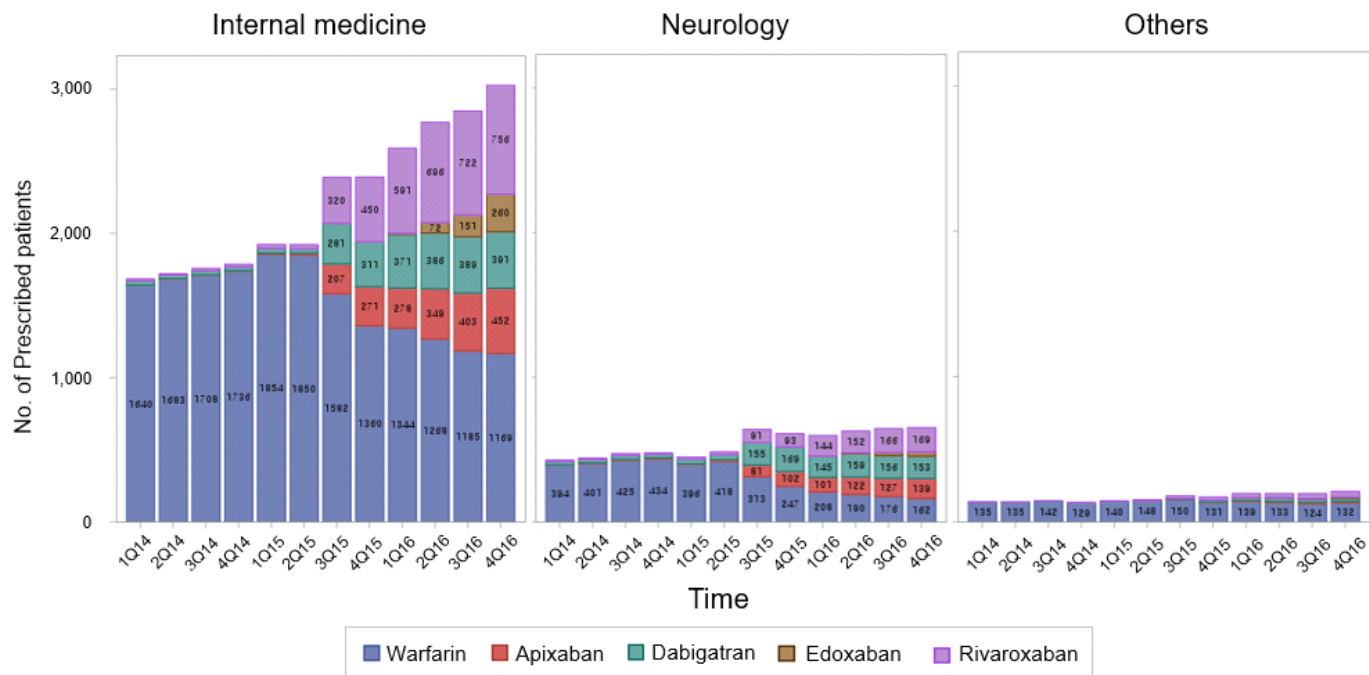


Figure 5. Quarterly trend of OAC prescription among patients with atrial fibrillation according to specialty of clinicians from HIRA NPS between 2013 and 2016.

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Samples.

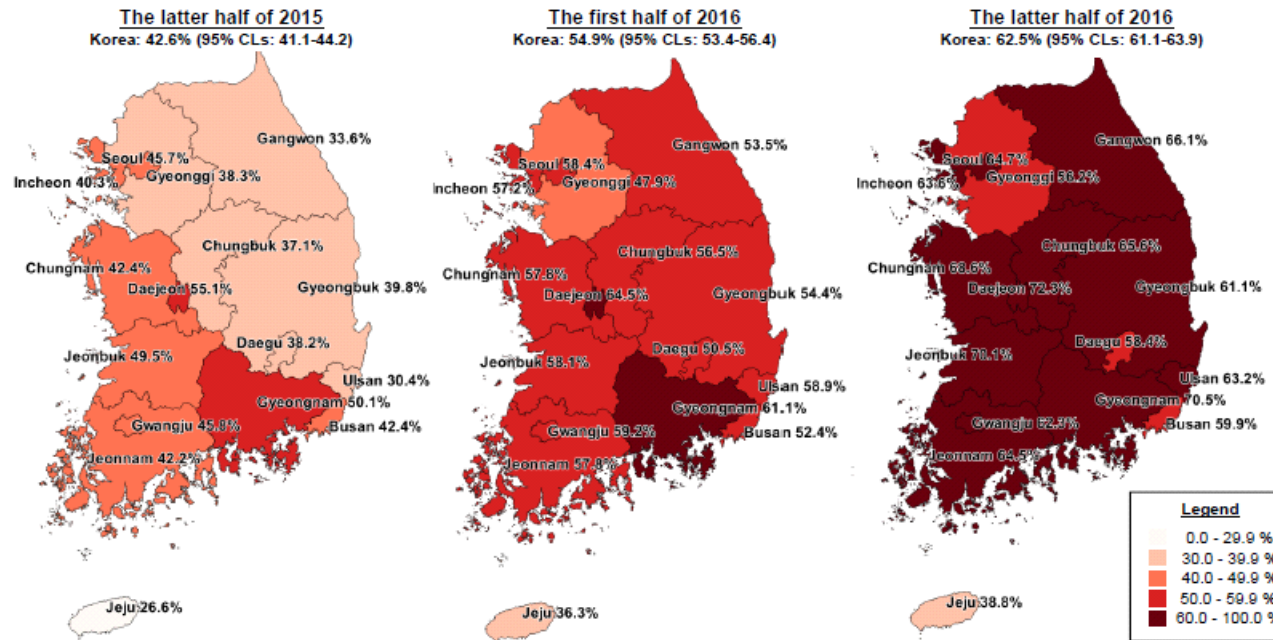


Figure 6. Proportion of patients who were prescribed NOACs versus OACs according to region of institutes from HIRA-NPS between the latter half of 2015 and 2016.

95% CLs= 95% confidence limits, NOACs= non-vitamin K antagonist oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Samples.

Table 9. Prescription pattern of OACs in patients with atrial fibrillation by prescription dose and duration from HIRA-NPS between 2014 and 2016.

Characteristics	Warfarin (%)	Apixaban (%)	Dabigatran (%)	Edoxaban (%)	Rivaroxaban (%)	<i>P</i> value
Prescription duration (Mean±SD)	62.6 ± 45.1 days	66.8 ± 37.0 days	57.8 ± 34.9 days	54.1 ± 33.1 days	58.3 ± 37.3 days	< 0.001
≤ 7 days	1,186 (3.0)	78 (2.0)	99 (1.8)	22 (2.5)	163 (2.2)	
8-30 days	12,498 (31.6)	850 (21.9)	1,844 (34.0)	337 (38.6)	2,754 (37.3)	
31-60 days	10,483 (26.5)	936 (24.1)	1,427 (26.3)	227 (26.0)	1,737 (23.5)	
61-90 days	7,284 (18.4)	1,064 (27.4)	1,126 (20.8)	167 (19.1)	1,333 (18.1)	
> 90 days	8,061 (20.4)	959 (24.7)	931 (17.2)	120 (13.8)	1,399 (18.9)	
Average one time dose (Mean±SD)	2.9 ± 1.2 mg	3.8 ± 1.3 mg	124.3 ± 19.2 mg	43.0 ± 15.0 mg	16.8 ± 3.3 mg	
reduced dose ^a	-	1,924 (49.5)	3,477 (64.1)	492 (56.4)	3,937 (53.3)	< 0.001
Total prescription	39,512 (100.0)	3,887 (100.0)	5,427 (100.0)	873 (100.0)	7,386 (100.0)	

OACs= oral anticoagulants including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin, HIRA-NPS= Health Insurance Review and Assessment Service-National Patient Sample, SD= standard deviation., ^aReduced dose defined as prescribed 2.5 mg, 110 mg, 30 mg, and 15 mg or less of apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, respectively.

3.2 경구항응고제의 부작용 신고현황 파악

경구항응고제의 2012년부터 2016년까지 부작용 신고현황을 확인하였을 때, warfarin의 보고가 6,550건으로 다른 직접경구항응고제에 비해 많았다 (Table 10.). 연도에 따른 보고를 확인하였을 때 warfarin의 보고건과 비교하였을 때, 직접경구항응고제는 처방량이 상대적으로 증가함에 따라 부작용 보고건도 증가함을 확인하였다. 부작용 발생 환자의 연령은 상대적으로 직접경구항응고제가 warfarin에 비해 통계적으로 유의하게 고령의 환자들이 보고되었다.

우리는 직접경구항응고제인 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 각각에 대하여 실마리정보 검색과 우선순위화를 진행하였다. (Figure 7.) 보고된 부작용의 종류는 각각 apixaban이 320종, dabigatran이 273종, rivaroxaban이 393종이었다. 해당 부작용들에 대해 보고건이 3건 이상 및 3가지 실마리정보검색 지표가 모두 통계적으로 유의한 것을 만족하는 부작용의 종류는 apixaban이 80종, dabigatran이 34종, rivaroxaban이 66종이었다. 실마리정보로 검색된 각각의 부작용건에 대해 실마리정보 우선순위화를 위하여 각 보고건 중 인과성평가 결과와 중증도 평가 결과를 이용하여 각각의 결과가 보고건에 존재하는 경우에 한정하여 실마리정보검색 지표를 확인하였을 때, 최종적인 실마리정보 우선순위화가 적용한 부작용의 종류는 apixaban, dabigatran은 없었으며, rivaroxaban은 13종이었다. 13종의 부작용을 확인하였을 때, 모든 부작용이 출혈의 직접적인 진단명인 경우, 출혈에 의해 간접적으로 기록될 수 있는 검사 결과였다.

Table 10. Baseline characteristics of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016

Characteristics	Apixaban (%)	Dabigatran (%)	Rivaroxaban (%)	Warfarin (%)	p-value
Sex					<0.001
Male	984 (49.5)	860 (51.6)	1,393 (47.1)	3,125 (47.7)	
Female	952 (47.9)	722 (43.3)	1,493 (50.4)	3,382 (51.6)	
Unknown	53 (2.7)	86 (5.2)	74 (2.5)	43 (0.7)	
Age (Mean ± SD)	73.3 ± 9.6	70.7 ± 10.4	67.8 ± 13.0	62.3 ± 15.9	<0.001
0-19	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	13 (0.2)	
20-29	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (0.7)	49 (0.8)	
30-39	1 (0.1)	16 (1.0)	49 (1.7)	829 (12.7)	
40-49	48 (2.4)	30 (1.8)	61 (2.1)	342 (5.2)	
50-59	109 (5.5)	156 (9.4)	206 (7.0)	990 (15.1)	
60-69	313 (15.7)	298 (17.9)	380 (12.8)	1,362 (20.8)	
70-79	741 (37.3)	595 (35.7)	643 (21.7)	1,773 (27.1)	
80+	446 (22.4)	233 (14.0)	229 (7.7)	635 (9.7)	
Unknown	331 (16.6)	340 (20.4)	1,369 (46.3)	557 (8.5)	
Reported year					<0.001
2012	0 (0.0)	56 (3.4)	62 (2.1)	432 (6.6)	
2013	0 (0.0)	194 (11.6)	146 (4.9)	1,039 (15.9)	
2014	60 (3.0)	206 (12.4)	549 (18.6)	1,076 (16.4)	
2015	462 (23.2)	431 (25.8)	1,219 (41.2)	1,436 (21.9)	
2016	1,467 (73.8)	781 (46.8)	984 (33.2)	2,567 (39.2)	
Serious events †	1,581 (79.5)	369 (22.1)	1,300 (43.9)	2,187 (33.4)	<0.001
Disability	7 (0.4)	10 (0.6)	13 (0.4)	19 (0.3)	
Life threat	10 (0.5)	8 (0.5)	19 (0.6)	31 (0.5)	
Death	103 (5.2)	26 (1.6)	225 (7.6)	118 (1.8)	
Hospitalization	1,045 (52.5)	294 (17.6)	959 (32.4)	1,770 (27.0)	
Others	1,203 (60.5)	63 (3.8)	290 (9.8)	904 (13.8)	
Causality †	123 (6.2)	503 (30.2)	936 (31.6)	2,680 (40.9)	<0.001
Certain	4 (0.2)	14 (0.8)	18 (0.6)	839 (12.8)	
Probable	28 (1.4)	162 (9.7)	126 (4.3)	969 (14.8)	
Possible	91 (4.6)	327 (19.6)	792 (26.8)	872 (13.3)	
Total reports	1,989 (100.0)	1,668 (100.0)	2,960 (100.0)	6,550 (100.0)	

KIDS-KD, Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS)-Korea

Adverse Event Reporting System (KAERS) database; †, assessed by reporter

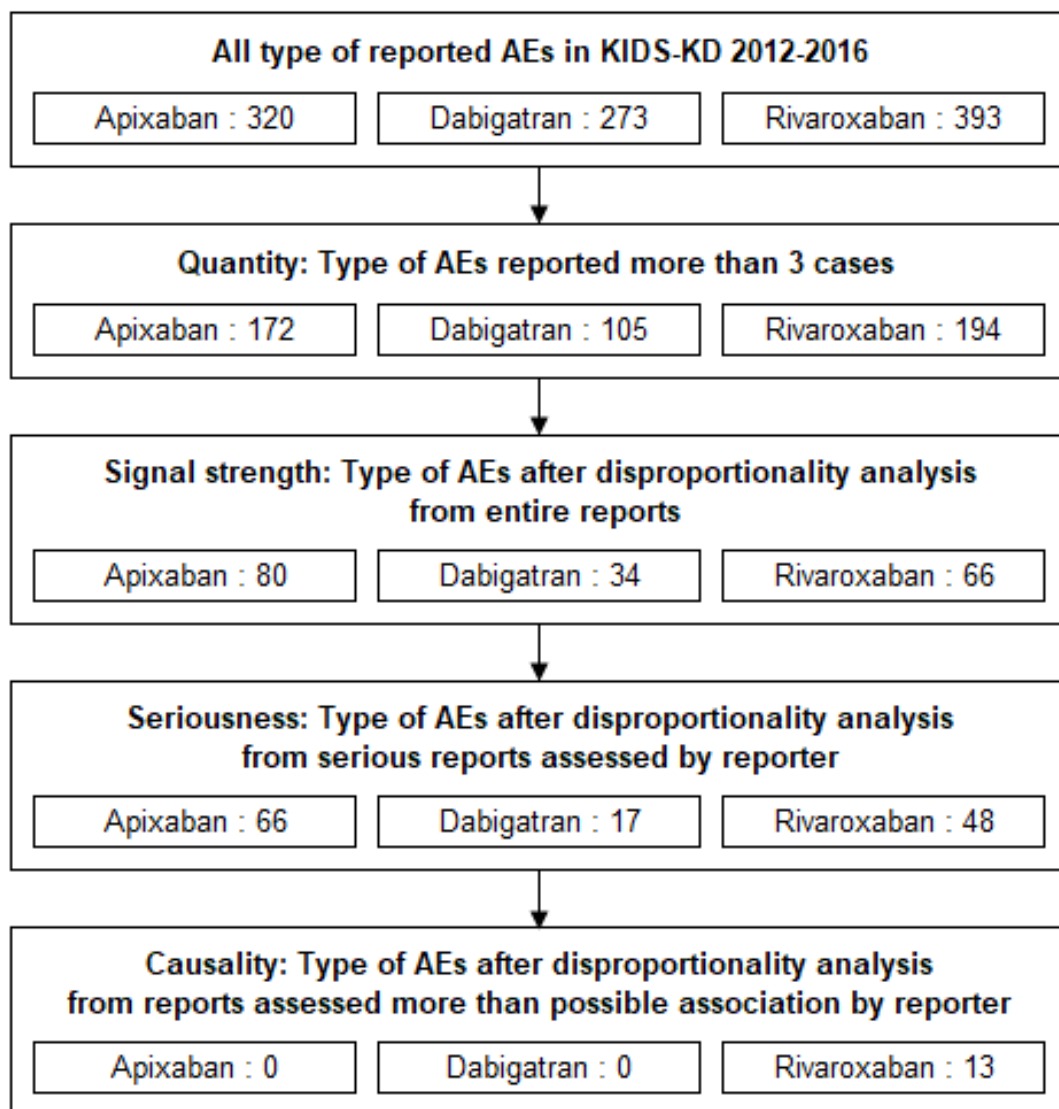


Figure 7. Flow chart of signal detection and prioritization in KIDS-KD 2012-2016

AEs, adverse events; KIDS-KD, Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS)-Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database

직접경구용항응고제의 모든 출혈과 관련된 부작용과의 ROR 값을 확인하였을 때, rivaroxaban이 다른 직접경구용항응고제에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인하였다 (Figure 8.). 위장관계 출혈과 뇌출혈을 포함하는 주요 출혈을 확인하였을 때, rivaroxaban은 apixaban과 비교하여 통계적으로 유의하게 ROR 지표가 높은 것을 확인하였다. 이러한 것은 위장관계 출혈에 대해서도 동일한 경향이 유지되었다. 뇌출혈의 경우 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 간의 ROR 값이 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

시간에 따른 직접경구용항응고제의 ROR 변화를 확인하기 위하여 sequential 분석을 진행하였다. 각 직접경구용항응고제와 모든 출혈의 ROR 값의 분기별 변화양상을 확인하였을 때, 부작용 보고가 증가함에 따라 ROR 값의 신뢰구간이 좁아져서 2015년 3분기 이후 rivaroxaban이 apixaban, dabigatran과 비교하여 상대적으로 높은 ROR을 보이는 것이 안정적으로 확인되었다 (Figure 9.). 직접경구용항응고제와 위장관계 출혈의 ROR 값을 확인하였을 때, 상대적으로 위장관계 출혈은 부작용 보고건이 충분하지 않아 각 직접경구용항응고제의 ROR 값의 차이를 통계적으로 유의하게 확인할 수는 없었다. 하지만 2016년 하반기부터 rivaroxaban이 apixaban과 dabigatran과 비교하여 상대적으로 위장관계 출혈과 관련하여 상대적으로 높은 ROR을 보였다 (Figure 10.).

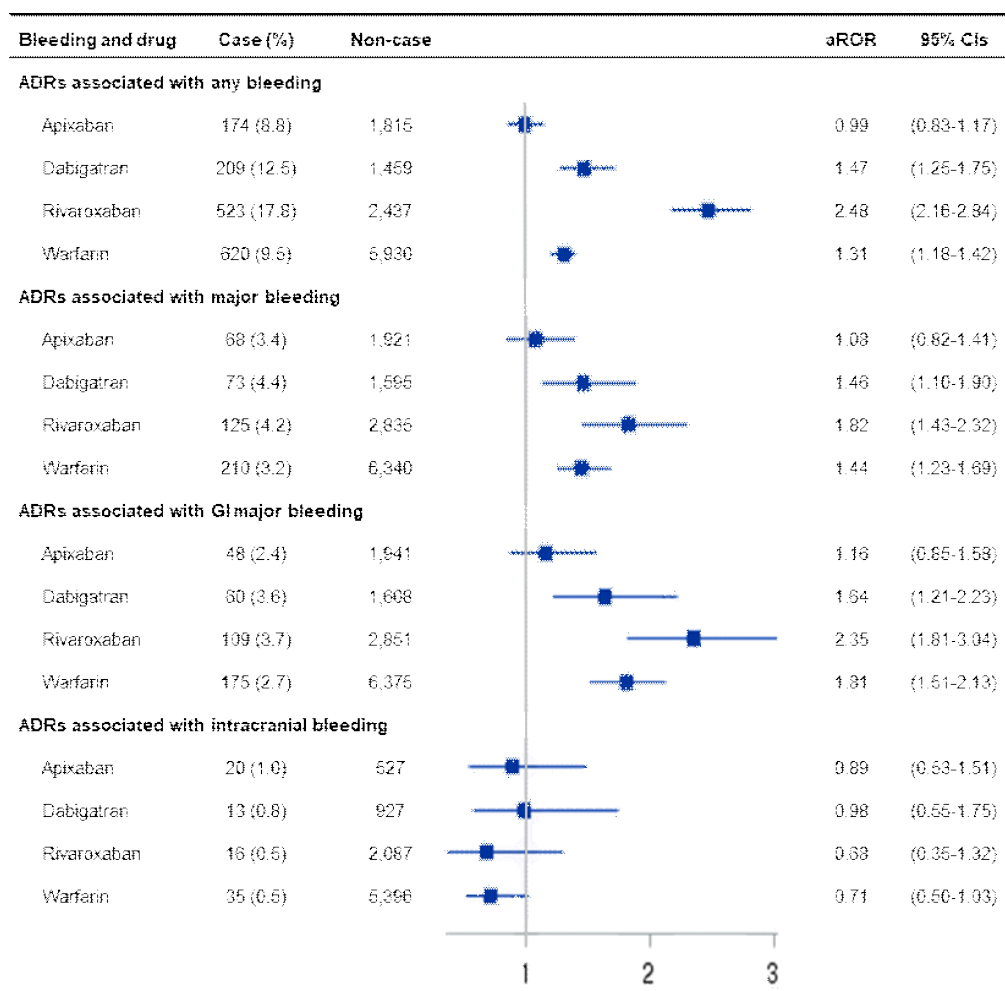


Figure 8. Adjusted RORs according to type of bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016

Adjusted for age and gender; Horizontal bars represent 95 % CIs, aROR, adjusted reporting odds ratios; CIs, confidence intervals; ADRs, adverse drug reactions; GI, gastrointestinal; KIDS-KD, Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS)-Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database

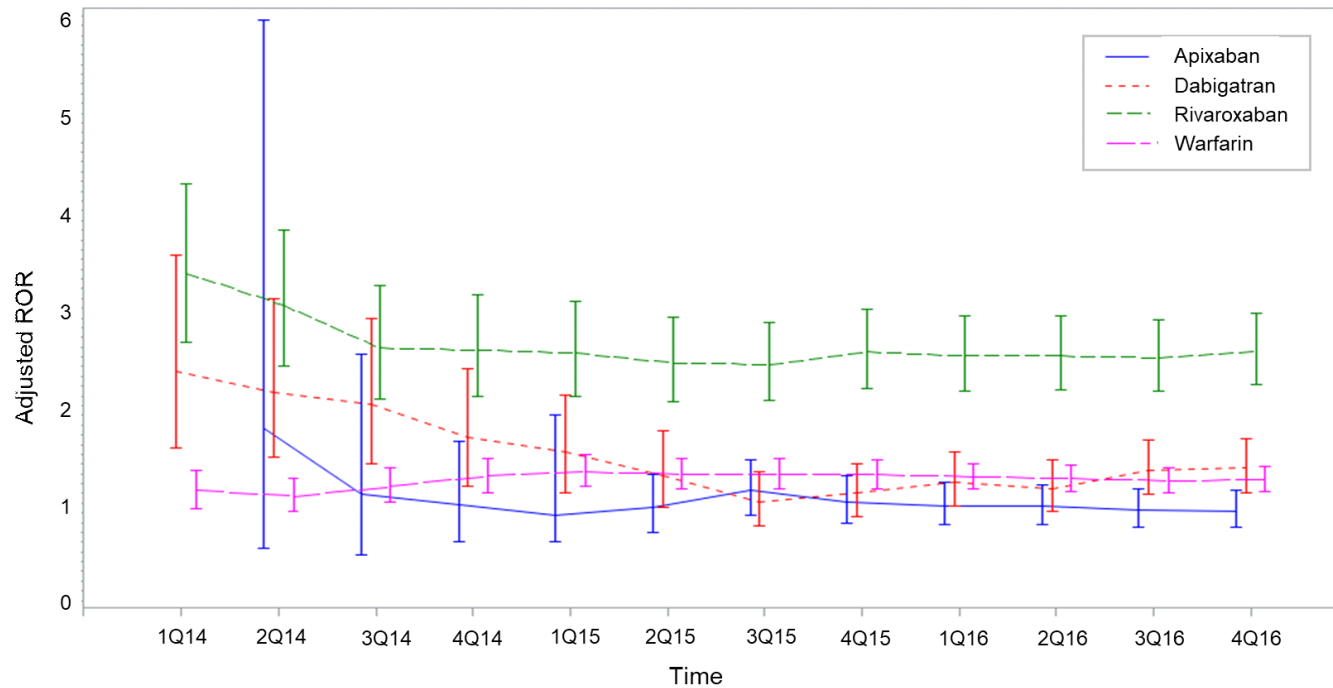


Figure 9. Sequential analyses of adjusted ROR of any bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS-KD 2012-2016

Adjusted for age and gender; Vertical bars represent 95 % CIs, ROR, reporting odds ratios; CIs, confidence intervals; KIDS-KD, Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS)-Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database

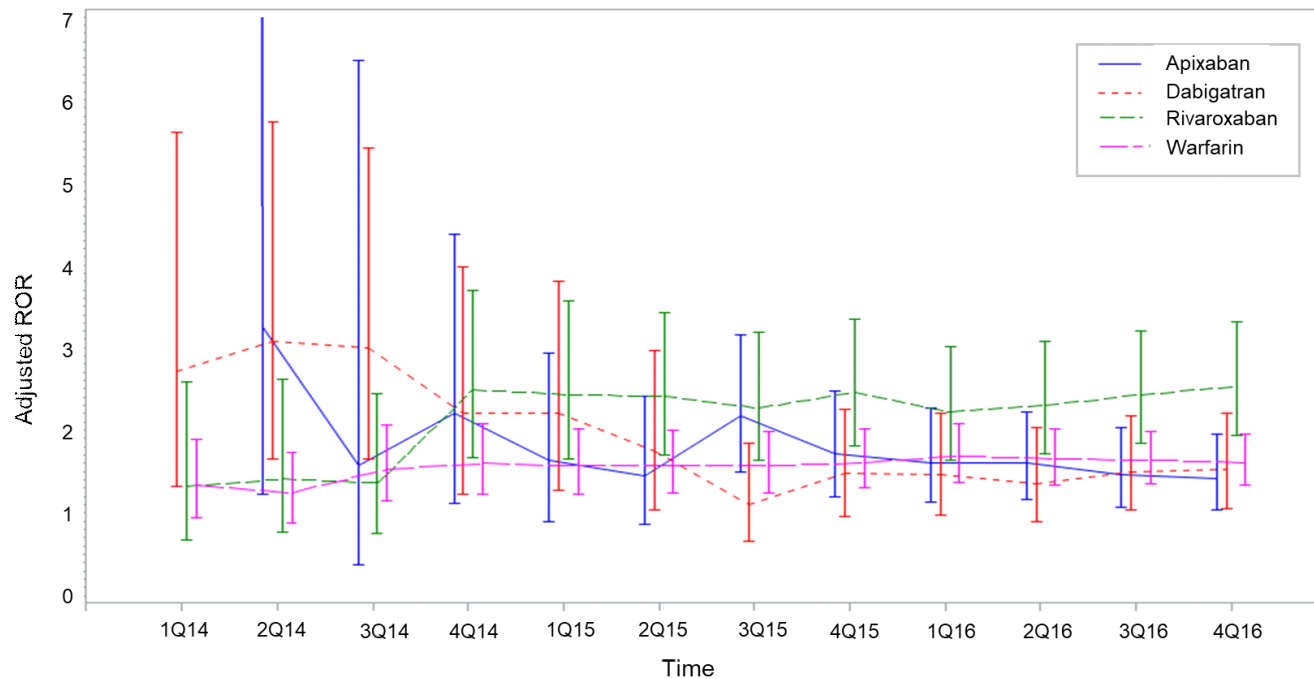


Figure 10. Sequential analyses of adjusted ROR of GI bleeding in apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in KIDS–KD 2012–2016

Adjusted for age and gender; Vertical bars represent 95 % CIs, ROR, reporting odds ratio; GI, gastrointestinal; 95% CIs, 95% confidence intervals; KIDS–KD, Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS)–Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database

3.3 직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험

직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험을 확인하기 위하여 구축한 코호트에서 2015년부터 2016년까지 직접경구항응고제를 처음 처방받은 환자는 총 197,748명이었다. 이 중 첫 처방 이전 심방세동을 진단받은 94,242명을 코호트의 대상자로 선정하였다. 해당 코호트는 두 개의 하위 코호트로 구분하여 직접경구항응고제 처방 이전 한번도 warfarin을 처방받지 않은 50,957명을 new user 코호트로 warfarin을 처방받은 경험이 있는 43,285명을 prevalent user 코호트로 구분하였다. New user 코호트에 포함된 환자 중 연령, 동반질환 등의 제외기준을 적용한 최종 대상자는 38,542명이었으며, prevalent user 코호트의 최종 대상자는 28,824명이었다. 해당 대상자들을 정상용량 처방군과 감소용량 처방군으로 각각 구분하여 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 처방자로 구분한 후 이 중 가장 적은 대상자를 가진 군을 common referent 군으로 선정하여 3군에 대해 1:1 성향점수 짝짓기를 시행하였다. 최종적으로 new user 코호트의 정상용량군은 2,846개의 짝이, 감소용량군은 4,963개의 짝이 있었으며, prevalent user 코호트의 정상용량군은 2,620개의 짝이, 감소용량군은 3,580개의 짝이 구축되었다 (Figure 11.).

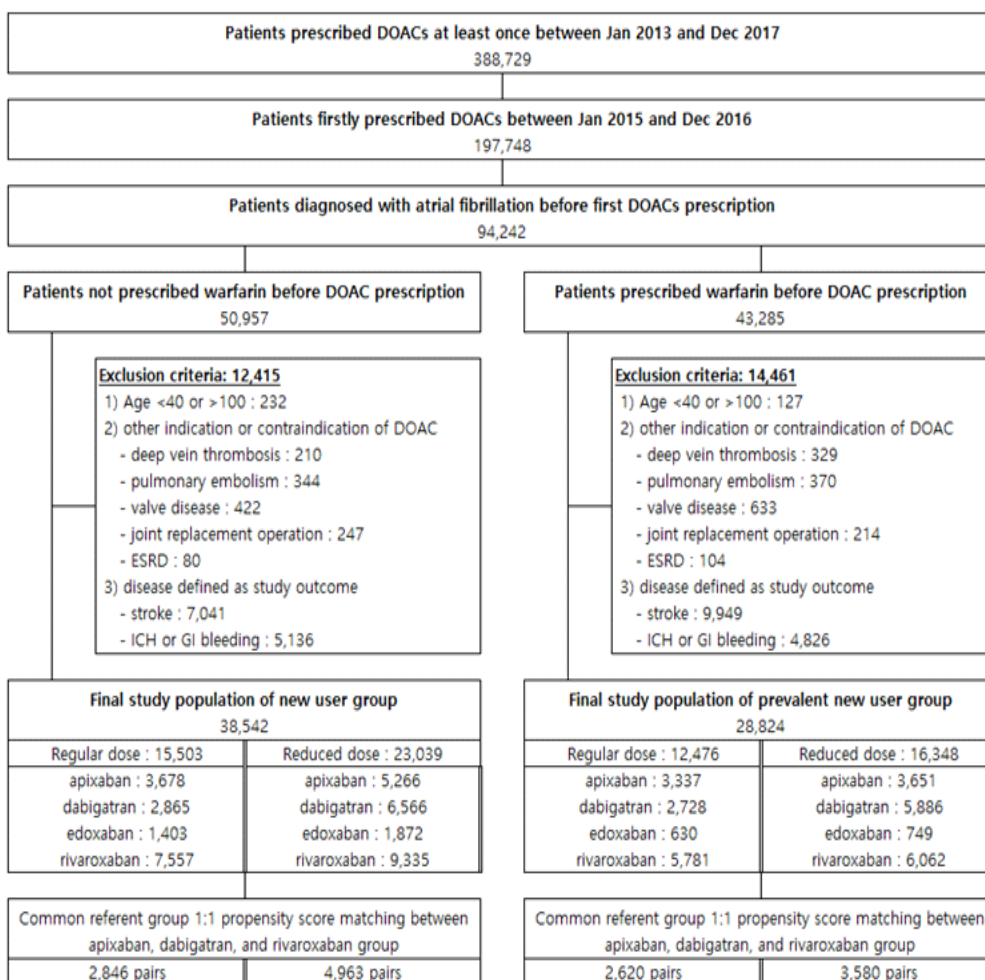


Figure 11. Flow chart of cohort construction for evaluation of stroke and bleeding risk between direct oral anticoagulants according to prescription dose DOAC, direct oral anticoagulants; ESRD, end stage renal disorder; ICH, intracranial hemorrhage; GI, gastrointestinal

성향점수 짝짓기 전의 환자 기초특성은 new user의 정상용량, 감소용량 및 prevalent user의 정상용량, 감소용량 모두에서 연령, 성별, 찰슨동반상병, CHA₂DS₂-VASc 점수, HAS-BLED 점수 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 11.). 대체로 dabigatran 군이 젊은 연령층, 남성, 낮은 CHA₂DS₂-VASc 점수를 보였다. 성향점수 짝짓기를 시행한 후 환자 기초특성은 new user의 정상용량, 감소용량 및 prevalent user의 정상용량, 감소용량의 모든 환자특성에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것은 없었다 (Table 12.). 또한 absolute standardized difference도 모든 특성에서 0.1 미만의 차이를 보이는 것을 확인하였다.

Table 11. Baseline characteristics before propensity score matching

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	<i>P</i>
New user – regular dose				
Age(Mean ± SD)	67.8 ± 8.6	66.5 ± 8.8	69.4 ± 9.4	<0.001
Sex				<0.001
Male	2,178 (59.2)	1,882 (65.7)	4,458 (59.0)	
Female	1,500 (40.8)	983 (34.3)	3,099 (41.0)	
CHA2DS2–VASc	3.2 ± 1.8	3.1 ± 1.5	3.3± 1.6	<0.001
HAS–BLED	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	0.019
Charlsonc omorbidity index	2.5 ± 1.8	2.4 ± 1.8	2.6 ± 1.9	0.005
Total	3,678 (100.0)	2,865 (100.0)	7,557 (100.0)	
New user – reduced dose				
Age(Mean ± SD)	76.0 ± 8.5	73.4 ± 8.5	74.4 ± 8.6	<0.001
Sex				<0.001
Male	2,283 (43.4)	3,445 (52.5)	4,597 (49.2)	
Female	2,983 (56.7)	3,121 (47.5)	4,738 (50.8)	
CHA2DS2–VASc	4.2 ± 1.6	3.8 ± 1.6	4.0± 1.6	<0.001
HAS–BLED	2.8 ± 0.9	2.7 ± 0.9	2.8 ± 0.9	<0.001
Charlson comorbidity index	2.9 ± 2.0	2.7 ± 1.8	2.8 ± 1.9	<0.001
Total	5,266 (100.0)	6,566 (100.0)	9,335 (100.0)	
Prevalent user – regular dose				
Age(Mean ± SD)	69.1 ± 8.2	67.0 ± 8.5	69.5 ± 8.9	<0.001
Sex				<0.001
Male	1,993 (59.7)	1,842 (67.5)	3,559 (61.6)	
Female	1,344 (40.3)	886 (32.5)	2,222 (38.4)	
CHA2DS2–VASc	3.8 ± 1.5	3.5 ± 1.5	3.8± 1.6	<0.001
HAS–BLED	2.9 ± 1.1	2.7 ± 1.2	2.8 ± 1.1	0.031
Charlson comorbidity index	2.7 ± 1.8	2.6 ± 1.7	2.8 ± 1.9	<0.001
Warfarin to DOACs (days)	692.2 ± 363.9	659.1 ± 358.3	685.7 ± 371.1	<0.001
Total	3,337 (100.0)	2,728 (100.0)	5,781 (100.0)	
Prevalent user – reduced dose				
Age(Mean ± SD)	76.6 ± 7.7	74.0 ± 8.1	75.0 ± 8.2	<0.001
Sex				<0.001
Male	1,697 (46.5)	3,024 (51.4)	3,013 (49.7)	
Female	1,954 (53.5)	2,862 (48.6)	3,049 (50.3)	
CHA2DS2–VASc	4.6 ± 1.5	4.3 ± 1.5	4.4± 1.6	<0.001
HAS–BLED	3.0 ± 1.0	2.9 ± 1.0	2.9 ± 1.0	0.031
Charlson comorbidity index	3.2 ± 2.0	2.9 ± 1.9	3.1 ± 2.0	<0.001
Warfarin to DOACs (days)	714.9± 385.0	689.9 ± 361.5	741.4 ± 375.4	<0.001
Total	3,651 (100.0)	5,886 (100.0)	6,062 (100.0)	

Table 12. Baseline characteristics after propensity score matching

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	<i>P</i>
New user – regular dose				
Age(Mean ± SD)	66.6 ± 8.8	66.5 ± 8.9	66.7 ± 8.8	0.82
Sex				0.73
Male	1,876 (65.5)	1,882 (65.7)	1,903 (66.5)	
Female	988 (34.5)	982 (34.3)	961 (33.6)	
CHA2DS2–VASc	3.0 ± 1.5	3.1 ± 1.5	3.0 ± 1.5	0.22
HAS–BLED	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	2.4 ± 1.0	0.34
Charlsoncomorbidity index	2.4 ± 1.8	2.4 ± 1.8	2.5 ± 1.9	0.51
Total	2,846 (100.0)	2,846 (100.0)	2,846 (100.0)	
New user – reduced dose				
Age(Mean ± SD)	75.4 ± 8.3	75.2 ± 7.9	75.4 ± 8.3	0.14
Sex				0.99
Male	2,247 (45.3)	2,253 (45.4)	2,255 (45.4)	
Female	2,716 (54.7)	2,710 (54.6)	2,708 (54.6)	
CHA2DS2–VASc	4.1 ± 1.6	4.1 ± 1.5	4.1 ± 1.6	0.15
HAS–BLED	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.9	0.58
Charlsoncomorbidity index	2.9 ± 1.9	2.9 ± 1.9	2.8 ± 1.9	0.62
Total	4,963 (100.0)	4,963 (100.0)	4,963 (100.0)	
Prevalent user – regular dose				
Age(Mean ± SD)	67.7 ± 8.2	67.5 ± 8.2	67.6 ± 8.5	0.69
Sex				0.94
Male	1,731 (66.1)	1,738 (66.3)	1,726 (65.9)	
Female	889 (33.9)	882 (33.7)	894 (34.1)	
CHA2DS2–VASc	3.6 ± 1.5	3.6 ± 1.5	3.5 ± 1.5	0.79
HAS–BLED	2.8 ± 1.1	2.8 ± 1.1	2.8 ± 1.1	0.60
Charlsoncomorbidity index	2.7 ± 1.8	2.6 ± 1.7	2.6 ± 1.7	0.78
Warfarinto DOACs (days)	673.7 ± 368.2	666.5 ± 356.3	686.5 ± 369.5	0.13
Total	2,620 (100.0)	2,620 (100.0)	2,620 (100.0)	
Prevalent user – reduced dose				
Age(Mean ± SD)	76.5 ± 7.7	76.4 ± 7.4	76.4 ± 7.6	0.96
Sex				0.38
Male	1,664 (46.5)	1,654 (46.2)	1,710 (47.8)	
Female	1,916 (53.5)	1,926 (53.8)	1,870 (52.2)	
CHA2DS2–VASc	4.6 ± 1.5	4.6 ± 1.5	4.6 ± 1.5	0.64
HAS–BLED	3.0 ± 1.0	3.0 ± 1.0	3.0 ± 1.0	0.59
Charlsoncomorbidity index	3.2 ± 2.0	3.2 ± 2.0	3.2 ± 2.1	0.94
Warfarinto DOACs (days)	711.5 ± 385.2	706.3 ± 362.6	711.0 ± 379.9	0.81
Total	3,580 (100.0)	3,580 (100.0)	3,580 (100.0)	

짜깁기 후 구축된 짝을 apixaban, dabigatran, rivaroxaban에 대하여 1:1로 직접적인 비교를 위해 생존분석을 시행하였다. 생존분석 결과 new user 코호트의 정상용량 사용군에서는 rivaroxaban이 apixaban과 dabigatran에 비해서 상대적으로 위장관계 출혈이 많이 발생하였으며, 이에 따라 주요 출혈 전체에 대해서도 위험이 증가하는 것으로 나타났다 (Table 13.). apixaban은 동일한 짝에서 rivaroxaban과 비교하여 뇌졸중의 발생 위험 역시 감소하는 것으로 나타났다 (HR, 0.62 (95% CI: 0.45-0.87))

Prevalent user 코호트의 경우 정상용량 사용군에서 apixaban은 dabigatran과 rivaroxaban에 비해 약 30% 정도 뇌졸중 위험이 낮은 것으로 나타났으며, 출혈위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 14.). 하지만 이와 상반되게 감소용량 사용군에서는 apixaban이 dabigatran과 rivaroxaban에 비해 주요 출혈 위험이 약 30%정도 낮은 것으로 나타났으나, 뇌졸중 위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Kaplan-Meier 곡선을 통해 세 직접경구용항응고제의 뇌졸중과 주요 출혈 위험을 확인해 보았을 때, rivaroxaban은 new user 코호트의 정상용량에서 뇌졸중과 주요 출혈 위험이 apixaban과 dabigatran에 비해 통계적으로 유의하게 발생이 빠른 것을 확인할 수 있었다 (Figure 12.). Prevalent user 코호트에서는 정상용량에서는 apixaban이 rivaroxaban과 dabigatran에 비해 뇌졸중 발생이 통계적으로 유의하게 적었으며, 감소용량에서는 apixaban이 dabigatran과 rivaroxaban에 비해 주요 출혈 위험이 통계적으로 유의하게 적었다 (Figure 13.). 하지만 정상용량에서 주요 출혈 위험 및 감소용량에서 뇌졸중 발생은 통계적으로 유의함을 확인할 수 없었다.

Table 13. Survival analysis for stroke and bleeding risk between new users of direct oral anticoagulants according to prescription dose

	Stroke	Major bleeding	ICH	GI bleeding
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.62 (0.45–0.87)	0.72 (0.59–0.89)	0.77 (0.37–1.58)	0.72 (0.58–0.90)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.74 (0.55–1.02)	0.74 (0.60–0.91)	0.69 (0.33–1.45)	0.75 (0.60–0.92)
Dabigatran/ Apixaban	1.19 (0.84–1.68)	1.03 (0.82–1.28)	0.91 (0.42–2.00)	1.04 (0.82–1.31)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.85 (0.70–1.03)	0.89 (0.77–1.04)	0.81 (0.52–1.27)	0.90 (0.77–1.07)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.83 (0.68–1.00)	0.88 (0.76–1.03)	0.48 (0.29–0.80)	0.94 (0.80–1.10)
Dabigatran/ Apixaban	0.97 (0.79–1.18)	0.98 (0.84–1.15)	0.60 (0.35–1.03)	1.03 (0.87–1.21)

ICH, intracranial hemorrhage; GI, gastrointestinal

Table 14. Survival analysis for stroke and bleeding risk between prevalent users of direct oral anticoagulants according to prescription dose

	Stroke	Major bleeding	ICH	GI bleeding
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.66 (0.48–0.90)	0.88 (0.71–1.09)	0.76 (0.37–1.57)	0.89 (0.71–1.11)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.97 (0.74–1.28)	1.00 (0.81–1.22)	0.79 (0.39–1.61)	1.02 (0.82–1.26)
Dabigatran/ Apixaban	1.47 (1.08–2.00)	1.14(0.92–1.40)	1.05 (0.49–2.23)	1.14 (0.92–1.43)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.85 (0.69–1.04)	0.76 (0.64–0.90)	0.72 (0.44–1.18)	0.76 (0.63–0.92)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.89 (0.72–1.09)	0.94 (0.80–1.11)	0.54 (0.32–0.91)	1.00 (0.85–1.19)
Dabigatran/ Apixaban	1.05 (0.85–1.30)	1.25 (1.05–1.49)	0.76 (0.44–1.33)	1.32 (1.10–1.58)

ICH, intracranial hemorrhage; GI, gastrointestinal

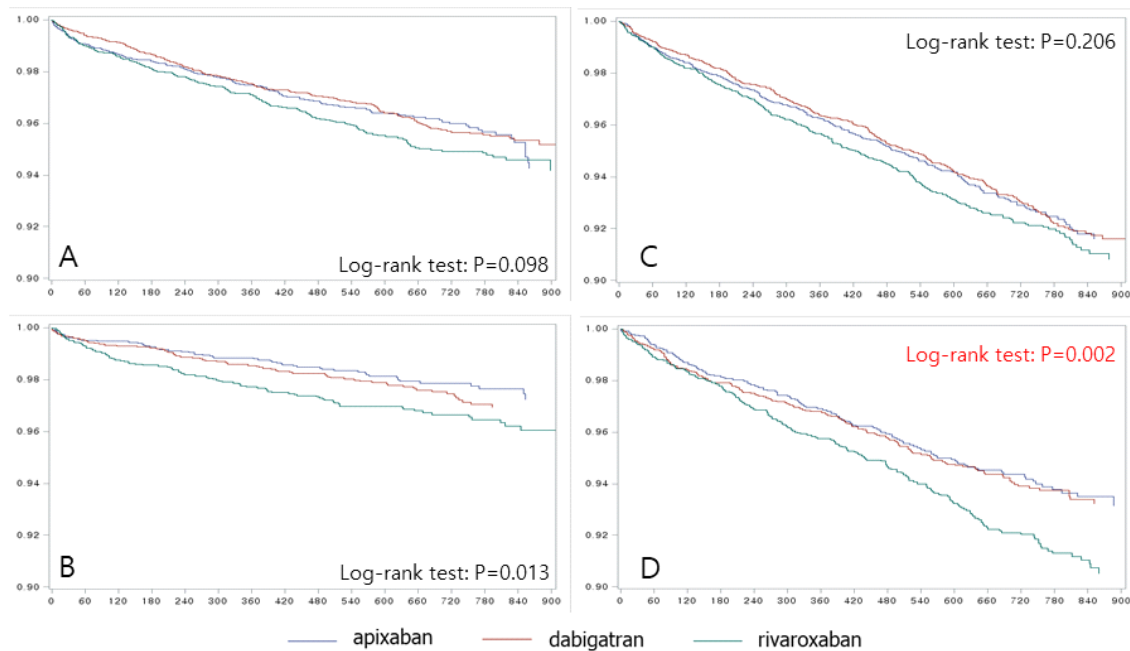


Figure 12. Kaplan–Meier curve of stroke and major bleeding risk between new users of direct oral anticoagulants according to prescription dose

A, Stroke risk among reduced dose cohort; B, Stroke risk among regular dose cohort; C, Major bleeding risk among reduced dose cohort; D, Major bleeding risk among regular dose cohort

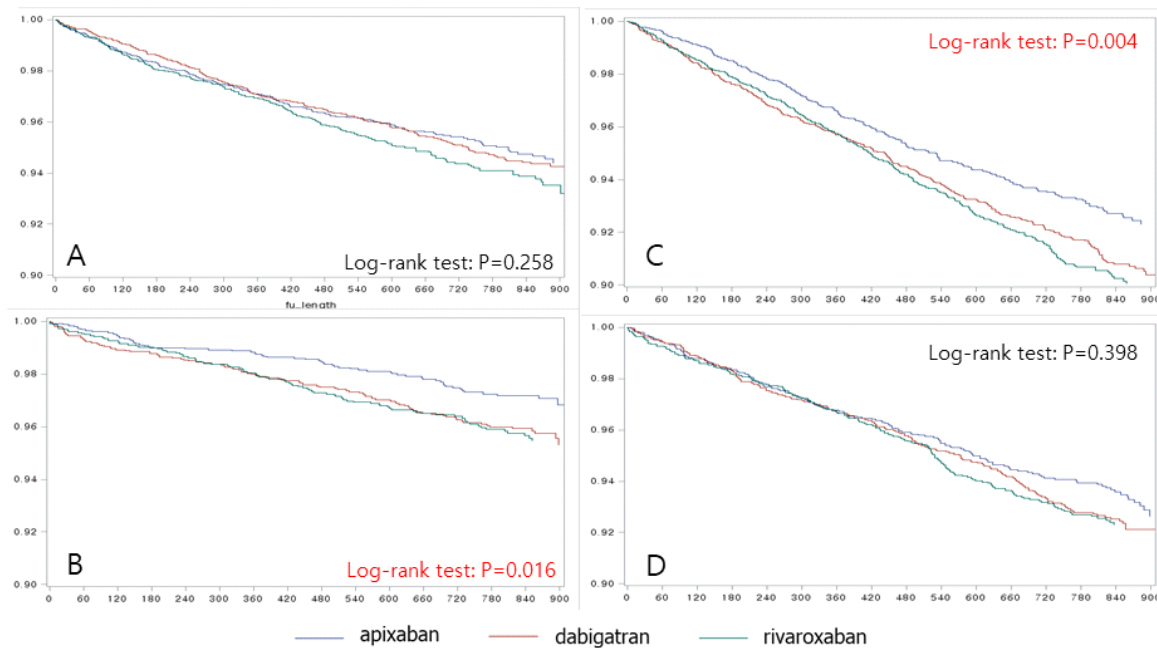


Figure 13. Kaplan–Meier curve of stroke and major bleeding risk between prevalent users of direct oral anticoagulants according to prescription dose

A, Stroke risk among reduced dose cohort; B, Stroke risk among regular dose cohort; C, Major bleeding risk among reduced dose cohort; D, Major bleeding risk among regular dose cohort

우리는 연구결과의 강건함을 확인하기 위하여 민감도 분석을 시행하였다. 주된 분석은 최초의 직접경구용항응고제 사용을 확인하여 이후 연구결과 변수를 확인하는 ITT 분석법을 시행하였으며, 민감도 분석을 위해 PP 분석법을 적용하였다. PP 분석법을 적용하기 위하여 직접경구용항응고제의 이전 처방의 마지막 복용일 이후 다음 처방까지의 기간을 7일, 14일, 28일을 기준으로 추적관찰 기간을 확인하였다 (Table 15, 16).

New user에서 ITT 분석법을 기준으로 하였을 때 평균적인 추적관찰 기간은 약 620여일이었으나, 7일, 14일, 28일을 기준으로 연속처방 여부를 확인하였을 때 추적관찰 기간은 각각 약 200일, 260일, 320일이었다. Prevalent user는 ITT 분석법을 기준으로 하였을 때 평균적인 추적관찰 기간은 약 680일이었으나, 7일, 14일, 28일을 기준으로 연속처방 여부를 확인하였을 때 추적관찰 기간은 각각 약 280일, 360일, 480일이었다.

ITT 분석과 비교하여 PP 분석을 시행한 결과 연구결과의 방향성에 변화는 없었으나, 추적관찰기간의 감소로 인하여 통계적 유의성은 감소하는 결과를 보였다.

Table. 15 Average follow up duration according to definition of continuous prescription on new users of direct oral anticoagulants

New user		14 days	28 days	7 days	Outcome follow-up
Reduced dose	Apixaban	258.4 (250.9–265.9)	309.2 (301.1–317.3)	202.8 (196.3–209.4)	595.1 (589.6–600.5)
	Dabigatran	261.6 (254.0–269.1)	312.3 (304.0–320.5)	210.8 (204.2–217.5)	659.6 (654.0–665.2)
	Rivaroxaban	293.4(285.5–301.3)	341.3 (332.9–349.7)	231.2 (224.3–238.1)	615.9 (610.2–621.7)
Regular dose	Apixaban	301.4 (291.0–311.8)	354.5(343.3–365.6)	240.0 (230.9–249.2)	636.7 (629.5–643.8)
	Dabigatran	236.8(227.5–246.2)	275.5 (265.2–285.7)	194.3 (186.2–202.4)	661.7 (654.5–668.9)
	Rivaroxaban	275.7 (265.4–286.0)	326.8 (315.7–337.9)	216.0 (207.1–224.9)	645.0 (637.4–652.7)

Table. 16 Average follow up duration according to definition of continuous prescription on prevalent users of direct oral anticoagulants

Prevalent user		14 days	28 days	7 days	Outcomefollow-up
Reduced dose	Apixaban	370.7 (360.5–380.8)	435.3(424.6–446.1)	291.7 (282.5–300.6)	692.6 (685.6–699.6)
	Dabigatran	327.1 (317.2–336.9)	386.9 (376.3–397.4)	264.0 (255.3–272.7)	727.2 (720.1–734.3)
	Rivaroxaban	359.2(349.2–369.1)	420.9 (410.3–431.4)	286.7 (277.9–295.4)	678.9 (671.8–686.1)
Regular dose	Apixaban	441.7 (429.5–454.0)	510.8 (498.1–523.5)	357.8 (346.4–369.2)	733.9 (726.2–741.6)
	Dabigatran	335.5 (323.7–347.3)	384.8 (372.1–397.4)	272.8 (262.4–283.2)	753.2 (745.7–760.8)
	Rivaroxaban	386.3 (374.1–398.4)	447.8(425.1–460.6)	299.4(288.8–310.1)	728.7 (720.9–736.5)

Table 17. Hazard ratio by using survival analysis in new user of DOACs according to ITT and PP follow-up method

	ITT	PP 7 days	PP 14 days	PP 21days
Stroke risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.62 (0.45–0.87)	0.64 (0.34–1.21)	0.64 (0.36–1.12)	0.62(0.36–1.06)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.74 (0.55–1.02)	0.81 (0.44–1.50)	0.70 (0.39–1.25)	0.69 (0.40–1.20)
Dabigatran/ Apixaban	1.19 (0.84–1.68)	1.25 (0.64–2.45)	1.09 (0.58–2.05)	1.11 (0.61–2.03)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.85 (0.70–1.03)	0.89 (0.62–1.27)	0.86 (0.62–1.20)	0.89 (0.66–1.21)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.83 (0.68–1.00)	0.70 (0.48–1.03)	0.76 (0.54–1.06)	0.81 (0.59–1.11)
Dabigatran/ Apixaban	0.97 (0.79–1.18)	0.80 (0.54–1.19)	0.88 (0.61–1.25)	0.91 (0.65–1.26)
Major bleeding risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.72 (0.59–0.89)	0.62 (0.43–0.88)	0.71 (0.52–0.96)	0.68 (0.51–0.90)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.74 (0.60–0.91)	0.64 (0.44–0.93)	0.64 (0.46–0.90)	0.64 (0.47–0.88)
Dabigatran/ Apixaban	1.03 (0.82–1.28)	1.03(0.69–1.55)	0.91 (0.64–1.30)	0.95 (0.68–1.31)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.89 (0.77–1.04)	0.89 (0.69–1.16)	0.97(0.77–1.22)	0.96 (0.77–1.19)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.88 (0.76–1.03)	0.78 (0.60–1.02)	0.86 (0.67–1.09)	0.86 (0.70–1.08)
Dabigatran/ Apixaban	0.98 (0.84–1.15)	0.88 (0.66–1.16)	0.88 (0.69–1.13)	0.90 (0.72–1.13)
ICH risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.77 (0.37–1.58)	0.53 (0.16–1.82)	0.52 (0.17–1.54)	0.66 (0.25–1.72)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.69 (0.33–1.45)	0.30 (0.06–1.43)	0.37(0.10–1.36)	0.45 (0.14–1.45)
Dabigatran/ Apixaban	0.91 (0.42–2.00)	0.58 (0.11–3.16)	0.72 (0.17–3.02)	0.72 (0.21–2.45)
Reduced dose				

Apixaban / Rivaroxaban	0.81 (0.52–1.27)	1.19 (0.61–2.30)	0.95(0.51–1.78)	0.98 (0.54–1.77)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.48 (0.29–0.80)	0.19 (0.06–0.64)	0.16 (0.05–0.52)	0.23 (0.09–0.61)
Dabigatran/ Apixaban	0.60 (0.35–1.03)	0.16(0.05–0.55)	0.16 (0.05–0.56)	0.24 (0.09–0.63)
GI bleeding risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.72 (0.58–0.90)	0.63 (0.43–0.91)	0.73 (0.53–1.01)	0.68 (0.51–0.91)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.75 (0.60–0.92)	0.68 (0.46–0.99)	0.67 (0.47–0.95)	0.66 (0.48–0.91)
Dabigatran/ Apixaban	1.04 (0.82–1.31)	1.07 (0.71–1.63)	0.92(0.64–1.33)	0.97 (0.69–1.36)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.90 (0.77–1.07)	0.85 (0.64–1.12)	0.97 (0.76–1.25)	0.96 (0.76–1.20)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.94 (0.80–1.10)	0.87 (0.66–1.15)	0.97 (0.75–1.24)	0.96(0.76–1.20)
Dabigatran/ Apixaban	1.03 (0.87–1.21)	1.03 (0.77–1.38)	1.00 (0.77–1.29)	1.00 (0.79–1.26)

Table 18. Hazard ratio by using survival analysis in prevalent user of DOACs according to ITT and PP follow-up method

	ITT	PP 7 days	PP 14 days	PP 21days
Stroke risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.66 (0.48–0.90)	0.71 (0.43–1.16)	0.69 (0.44–1.07)	0.61 (0.40–0.93)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.97 (0.74–1.28)	1.17 (0.74–1.85)	1.02 (0.67–1.56)	1.01 (0.68–1.49)
Dabigatran/ Apixaban	1.47 (1.08–2.00)	1.64 (1.01–2.66)	1.48 (0.94–2.33)	1.64 (1.07–2.52)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.85 (0.69–1.04)	0.98 (0.68–1.42)	0.84 (0.61–1.16)	0.97 (0.72–1.29)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.89 (0.72–1.09)	1.01 (0.69–1.47)	0.93 (0.67–1.28)	1.02 (0.76–1.37)
Dabigatran/ Apixaban	1.05 (0.85–1.30)	1.02 (0.70–1.49)	1.09 (0.78–1.52)	1.05 (0.79–1.41)
Major bleeding risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.88 (0.71–1.09)	0.75 (0.54–1.05)	0.73 (0.54–0.98)	0.76 (0.58–1.00)
Dabigatran / Rivaroxaban	1.00 (0.81–1.22)	0.80 (0.56–1.13)	0.81 (0.59–1.11)	0.78 (0.58–1.04)
Dabigatran/ Apixaban	1.14(0.92–1.40)	1.06 (0.74–1.53)	1.11 (0.80–1.54)	1.02 (0.75–1.38)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.76 (0.64–0.90)	0.73 (0.55–0.98)	0.74 (0.57–0.95)	0.79 (0.63–1.00)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.94 (0.80–1.11)	1.07 (0.82–1.40)	1.05 (0.82–1.33)	1.03 (0.82–1.29)
Dabigatran/ Apixaban	1.25 (1.05–1.49)	1.47 (1.10–1.96)	1.43 (1.10–1.85)	1.30 (1.02–1.64)
ICH risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.76 (0.37–1.57)	0.98 (0.36–2.71)	0.64 (0.26–1.60)	0.59 (0.24–1.45)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.79 (0.39–1.61)	0.61 (0.18–2.09)	0.51 (0.18–1.48)	0.48 (0.17–1.35)
Dabigatran/ Apixaban	1.05 (0.49–2.23)	0.65 (0.20–2.16)	0.81 (0.26–2.48)	0.80 (0.26–2.45)
Reduced dose				

Apixaban / Rivaroxaban	0.72 (0.44–1.18)	0.70 (0.31–1.57)	0.80(0.40–1.58)	0.82 (0.44–1.54)
Dabigatran / Rivaroxaban	0.54 (0.32–0.91)	0.39 (0.14–1.08)	0.43 (0.18–1.02)	0.46 (0.21–1.01)
Dabigatran/ Apixaban	0.76 (0.44–1.33)	0.56 (0.19–1.64)	0.53 (0.22–1.31)	0.56 (0.25–1.24)
GI bleeding risk				
Regular dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.89 (0.71–1.11)	0.73 (0.51–1.04)	0.74 (0.54–1.01)	0.78 (0.58–1.04)
Dabigatran / Rivaroxaban	1.02 (0.82–1.26)	0.82 (0.57–1.18)	0.85 (0.61–1.18)	0.81 (0.60–1.11)
Dabigatran/ Apixaban	1.14 (0.92–1.43)	1.12 (0.77–1.64)	1.14 (0.81–1.61)	1.04 (0.75–1.42)
Reduced dose				
Apixaban / Rivaroxaban	0.76 (0.63–0.92)	0.74 (0.54–1.00)	0.73 (0.55–0.96)	0.79 (0.61–1.02)
Dabigatran / Rivaroxaban	1.00 (0.85–1.19)	1.17 (0.88–1.55)	1.14 (0.89–1.47)	1.12 (0.88–1.42)
Dabigatran/ Apixaban	1.32 (1.10–1.58)	1.60 (1.18–2.17)	1.58 (1.20–2.08)	1.42 (1.10–1.82)

4. 고 찰

4.1 경구용항응고제의 사용양상 분석

경구용항응고제의 사용양상을 2014년부터 2016년까지 확인하였을 때, 2015년 7월 건강보험의 적용에 따른 변화를 확인하였다. Interrupted time series 분석을 통해 2015년 중반 이전 우리나라의 경구용항응고제 처방 증가는 분기 당 61.4명 수준이었으나 건강보험 적용에 따라 147.7명으로 두배 이상 증가하였으며 이는 통계적으로 유의하였다. 이러한 처방증가속도의 증가는 우리나라보다 먼저 직접경구용항응고제가 국가보험에 적용되었다 외국의 사례와 유사한 패턴을 보인다 [20-22].

경구용항응고제의 처방은 대부분 70대에서 이루어졌다. 연령별 처방증가속도를 확인하였을 때, 2015년과 2016년에 80대 이상의 증가율은 약 35.1%였으며, 70대는 약 28.7%였다. 또한 경구용항응고제 중 직접경구용항응고제 처방 비율도 고령에서 크게 증가하였다. 2016년에 70대 이상에선 경구용항응고제 처방의 60% 이상이 직접경구용항응고제였다. 이전의 메타분석 결과에서 고령의 환자에서도 직접경구용항응고제는 warfarin과 비교하여 출혈 위험을 높이지 않으며, warfarin과 유사한 뇌졸중 예방 효율을 보인다는 연구결과를 발표하였다. 상대적으로 고령에서 warfarin의 적정용량 조절이 힘들기 때문에 직접경구용항응고제에 대한 선호가 더 클 것으로 추정된다.

우리의 연구 결과에 의하면 처방의의 전공과목, 의료기관의 지역 및 종별에 따라 경구용항응고제의 처방패턴에 차이를 보이는 것이 확인되었다. 전공과목에 따라서는 2015년 이후 경구용항응고제는 주로 내과의, 특히 순화기내과를 전공한 의사에 의해 주로 처방되었다. 이는 경구용항응고제

의 주요한 적응증이 심방세동에 의한 뇌졸중 예방이기 때문이다. 경구용 항응고제 중 직접경구용항응고제의 처방양상을 확인하였을 때, 순환기내과의 경우 직접경구용항응고제로의 전환이 많았으나, 상대적으로 신경과 및 신장내과, 흉부외과의 경우 이러한 전환이 적은 것을 확인하였다. 이는 신경과의 경우 새로 심방세동의 진단에 의해 약제를 선택한 것이 아닌 과거 뇌졸중 발생에 의한 2차 예방을 위해 경구용항응고제를 처방한 경우가 많았기 때문으로 추정된다. 신장내과 및 흉부외과의 경우 직접경구용항응고제의 금기에 해당하는 신부전 및 심장판막질환에 의해 경구용항응고제를 사용하는 경우가 많기 때문으로 추정된다.

의료기관의 지역에 따른 경구용항응고제 대비 직접경구용항응고제 처방양상의 차이는 제주도를 제외한 우리나라 17개 광역시도에서 유사한 경향을 보였다. 대전과 경상남도에서 통계적으로 유의하게 다른 광역시도에 비해 빨랐으나 임상적으로 유의미한 수준은 아니었다. 하지만 제주도의 경우 다른 지역에 비해 확연히 처방양상의 변화속도가 느린 것을 확인되었다. 직접경구용항응고제의 처방에 영향을 미치는 요인은 처방의의 선호도, 환자의 과거력, 환자의 경제적 수준 등 다양한 요인이 있을 수 있다. 하지만 특정지역에서만 이러한 차이가 확인되는 것은 원인에 대한 추가적인 평가가 필요할 것으로 생각된다.

의료기관의 종별에 따라서도 직접경구용항응고제의 처방양상은 차이를 보였다. 이는 warfarin을 처방하기 위해서는 주기적인 INR을 확인하여서 적절한 용량을 지속적으로 확인하는 것이 필요하지만, 1차 의료기관에서는 이러한 처방이 힘들었다. 하지만 직접경구용항응고제의 경우 이러한 주기적인 혈액검사가 필요하지 않기 때문에 1차 의료기관에서의 직접경구용항응고제의 처방이 증가하였을 것으로 추정하였다. 하지만 우리의 연구 결과에 의하면 1차 의료기관에서의 직접경구용항응고제 처방 증가는 2차

및 3차 의료기관에 비해서 유의미하지 않은 것으로 확인되었다.

경구용항응고제의 사용양상을 확인하는 연구를 통해서 우리는 건강보험의 적용에 따라 해당 약물의 처방양상 변화를 확인하였다. 지역 및 의료기관 중별에 따라 약물 처방양상의 차이를 확인할 수 있었다. 본 연구는 새로운 약물에 대한 건강보험적용시 처방양상을 예측 및 직접경구용항응고제의 시간에 따른 처방양상 변화에 대한 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

4.2 경구항응고제의 부작용 신고현황 파악

우리의 연구결과에서 rivaroxaban은 apixaban 및 dabigatran과 비교하여 모든 출혈과 관련하여 상대적으로 높은 aROR 값을 보였다. 높은 aROR 값은 rivaroxaban이 다른 직접경구용항응고제에 비해 모든 출혈과 관련된 부작용의 보고가 다른 부작용의 보고보다 빈번하였다는 것을 의미한다. 또한 위장관계 출혈과 뇌출혈을 포함하는 주요 출혈은 rivaroxaban이 apixaban보다 높은 aROR을 보였으며, 이는 위장관계 출혈의 보고가 많은 것이 영향을 미쳤다.

이러한 결과는 과거의 다른 연구설계를 통한 연구에서도 유사한 경향을 확인할 수 있다. 직접경구용항응고제의 무작위배정비교임상시험에서 rivaroxaban 정상용량의 주요 출혈 위험은 100인년당 3.60으로 보고되었으나, apixaban과 dabigatran의 정상용량의 주요 출혈 위험은 100인년당 2.13과 3.11로 보고되었다 [5-7]. 또한 시판 후 시행된 관찰연구에서도 주요위험과 관련된 연구결과는 정상용량에서 rivaroxaban이 apixaban, dabigatran과 비교하여 상대적으로 높은 결과를 보였다 [10-12, 23]. 이러한 연구 결과는 rivaroxaban의 정상용량 투여시 apixaban과 dabigatran에 비해 위장관계 출혈과 관련된 부작용 발생 위험이 높을 수 있는 가능성을 보여주며,

우리의 자발적부작용보고자료를 이용한 연구에서도 동일한 경향을 확인할 수 있었다.

우리의 연구는 자발적부작용보고자료를 이용한 것으로 상대적으로 무작위 배정비교임상시험 및 후향적 관찰연구 등에 비해 근거수준이 낮다. 이는 부작용보고자료가 보고된 자료이므로 모든 부작용을 대표할 수 없으며 이는 특정 의약품에 대한 부작용보고 경향 및 처방받는 환자군의 특성 등에 따라 영향을 받을 수 있기 때문이다. 따라서 자발적부작용보고자료를 이용한 연구는 알려지지 않은 부작용을 탐색하는 실마리정보 검색 등의 용도로 사용되고 있다 [18]. 본 연구에서 직접경구용항응고제와 관련된 새로운 부작용을 탐색하는 실마리정보검색 연구에서 나타난 결과는 apixaban, dabigatran, rivaroxaban 각각에 34, 66, 80종의 실마리가 확인되었다. 이러한 실마리에 대해 가장 먼저 실마리에 대한 연구가 필요한 것을 선별하기 위하여 실마리정보 우선순위화를 진행하였으며, 우리의 연구에서는 보고된 부작용 중 인과성평가 및 중증도평가 결과에서도 인과성이 있는 것으로 평가된 것과, 중증도가 높은 것으로 평가된 부작용들에 대해 불균등분석을 시행하였다. 하지만 이러한 실마리정보 우선순위화 결과 최종 선정된 부작용은 모두 출혈과 관련된 부작용으로 알려지지 않은 부작용을 확인할 수 없었다. 다만, 출혈과 관련된 부작용들을 이용하여 불균등분석으로 각 직접경구용항응고제의 보고경향을 확인하였을 때, 무작위배정비교임상시험 및 후향적 관찰연구의 결과와 유사한 경향을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

직접경구용항응고제는 출시된지 오랜 기간이 지나지 않은 의약품으로 최근까지도 처방이 꾸준히 증가하고 있다. 출혈 등 약물의 기전에 의해 잘 알려진 부작용 뿐만 아니라 사용량이 증가함에 따라 발생할 수 있는 예기치 못한 부작용에 대한 탐색이 필요하다. 이를 통해 보다 안전한 약물사용을 위한 근거생성에 필요한 단서를 확인이 요구된다.

4.3 직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험

직접경구항응고제의 처방용량에 따른 뇌졸중 및 출혈 위험을 확인하였을 때, 처방환자가 new user인지 prevalent user인지, 처방용량이 정상용량인지 감소용량인지에 따라 뇌졸중 위험 및 주요 출혈위험의 결과가 다른 것을 확인하였다. new user는 기존에 경구항응고제를 한번도 사용하지 않은 환자에서 직접경구항응고제를 처방받은 경우이며, prevalent user는 warfarin을 사용하던 중 직접경구항응고제로 처방을 변경한 경우이다. 따라서 prevalent user의 경우 new user에 비해 상대적으로 심방세동을 진단받은 기간이 오래됐다. 또한 처방용량의 경우 정상용량에 비해 감소용량을 처방받은 환자가 출혈 위험 등을 고려하여 상대적으로 고령이었다. 따라서 이러한 환자의 기초특성의 차이에 따라 직접경구항응고제의 사용에 따른 주요 결과에 차이가 나타난 것으로 추정된다.

우리의 연구 결과에서 new user의 경우 정상용량을 사용할 때 rivaroxaban이 apixaban과 dabigatran과 비교하여 상대적으로 위장관계 출혈 위험이 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Li 등이 발표한 직접경구항응고제 간의 뇌졸중 및 출혈 위험을 비교한 메타분석 결과와 일치하는 것으로 해당연구 결과에서도 rivaroxaban의 주요 출혈 위험이 다른 2가지 약제에 비해 약 30% 높은 것으로 나타났다 [24].

Prevalent user에서 apixaban은 정상용량과 감소용량의 사용에 따라 뇌졸중 발생위험과 주요 출혈 위험이 다른 직접경구항응고제에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것이 확인되었다. 정상용량을 사용할 경우 dabigatran과 rivaroxaban에 비해 뇌졸중 발생 위험이 낮았으며, 감소용량을 사용할 경우 다른 직접경구항응고제에 비해 주요 출혈 위험이 낮았다. 이러한 결과는 apixaban의 정상용량 대비 감소용량의 비가 다른 두

직접경구용항응고제에 비해 낮기 때문일 가능성이 있다. Apixaban은 정상용량의 표준 처방용량이 일 2회 5mg, 감소용량은 일 2회 2.5mg으로 50%의 용량을 처방하지만, dabigatran과 rivaroxaban은 각각 73.3%, 75.0%이다.

Dabigatran의 경우 감소용량을 사용할 때 new user와 prevalent user 모두에서 apixaban과 rivaroxaban과 비교하여 ICH 위험이 약 50% 낮은 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과는 Graham 등이 발표한 논문의 결과와 유사하였다. 해당 논문에서 dabigatran은 apixaban 대비 약 30%, rivaroxaban 대비 약 40% ICH 위험이 낮은 것으로 보고하였다 [25].

4.4 연구의 제한점

우리의 연구는 여러 가지 제한점을 포함하고 있다.

우리의 연구는 건강보험 청구자료를 이용한 연구이다. 따라서 환자의 진료에 대한 자료가 부정확할 수 있다. 예를 들어 심방세동을 진단하는데 있어 심전도검사를 개별적으로 확인한 것이 아닌 청구를 위한 진단명을 확인한 것으로 타당도의 확인이 필요하다. 또한 INR, 혈중 creatinine 농도 등 경구용항응고제를 처방할 때 주요하게 고려되는 검사 결과를 확인할 수 없다. 환자의 개인 특성에 대해서도 몸무게, 흡연 및 음주 여부 등의 자료 역시 뇌졸중 및 출혈 등 결과 변수에 영향을 줄 수 있지만 이를 확인할 수 없다. 하지만 국내 청구자료는 기존의 진단명 타당도를 확인하기 위한 연구가 진행되었으며, 뇌졸중, 출혈 등 입원을 요하는 중증 질환의 경우 진단명 타당도가 90% 이상으로 결과변수의 오분류에 의한 연구결과의 뒤틀림 가능성은 낮다. 또한, 혈중 검사 결과 및 환자의 개인 특성은 모든 직접경구용항응고제에 동일하게 적용되는 것으로 해당 뒤틀림의 방향은 직접경구용항응고제의 선택에 비특이적으로 작용하여 연구결과의 방향성을 바꿀 가능성은 낮을 것으로 판단된다.

5. 결 론

우리의 연구결과를 통해 한국의 직접경구용항응고제 사용은 2015년 7월 건강보험 적용 후 급격히 증가하고 있다. 현재까지 자발적부작용보고자료를 이용한 예상치 못한 부작용은 실마리정보검색에서 파악되지 않았다. 직접경구용항응고제의 선택시 이전 warfarin 사용여부 및 처방용량에 따라 뇌졸중 발생 위험 및 위장관계출혈, 두 개내 출혈 위험의 차이가 있음이 확인되었다. Rivaroxaban은 apixaban과 dabigatran에 비해 직접경구용항응고제를 처음 사용하는 환자에서 정상용량을 사용할 경우 상대적으로 위장관계출혈의 위험이 높은 것으로 확인되었으며, apixaban은 rivaroxaban과 dabigatran에 비해 와파린을 사용하던 환자에서 직접경구용항응고제를 처방하는 경우 감소용량 사용시 위장관계출혈의 위험이 낮은 것으로 확인되었다. 또한, dabigatran은 apixaban과 rivaroxaban과 비교하여 상대적으로 두 개내 출혈 위험이 낮은 것으로 확인되었다. 따라서 환자의 위장관계 출혈 및 두 개내 출혈 위험을 평가하여 직접경구용항응고제의 선택에 참고할 수 있을 것으로 생각된다.

6. 참고 문헌

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
3. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;15(4):486-93.
4. Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA₂DS₂-VASc score in the entire Korean population. *Int J Cardiol* 2017;236:226-31.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus

warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.

8. Potpara TS, Lip GY. Postapproval observational studies of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA* 2017;317(11):1115–6.

9. Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48(11):3040–8.

10. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.

11. Staerk L, Fosbol EL, Gadsboll K, Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Lamberts M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011–2015 in Denmark. *Sci Rep* 2016;6:31477.

12. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.

13. Staerk L, Fosbol EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort

study. *Eur Heart J* 2017; 38: 907–915.

14. Kim L, Kim JA, Kim S. A guide for the utilization of health insurance review and assessment service national patient samples. *Epidemiol Health* 2014;36:e2014008.

15. Evans SJ, Waller PC and Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483–486.

16. Rothman KJ, Lanes S and Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 519–523. 2004/08/19.

17. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315–321.

18. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355–365.

19. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross–Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(4):299–309.

20. Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, Ariansen I, Furu K, Skovlund E. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(11):1417–25.

21. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A,

et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther* 2015;37(11):2506–14.

22. Komen J, Forslund T, Hjemdahl P, Andersen M, Wettermark B. Effects of policy interventions on the introduction of novel oral anticoagulants in Stockholm: an interrupted time series analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(3):642–52.

23. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.

24. Li G, Lip GY, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2019;34(2):173–190.

25. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662–1671.

Abstract

Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants according to prescription dose

Young-Jin Ko

The Interdisciplinary Program of Clinical Pharmacology

Seoul National University College of Medicine

Introduction: Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation are used for the prevention of stroke. However, warfarin was a lot of pressure to use not only the patient but also the doctor prescribing due to the bleeding risk and narrow therapeutic range. Thus, the direct oral anticoagulants (DOACs) has been developed, which is widely used. However, studies on the stroke and bleeding risk according to the prescription dose are limited.

Method: We analyzed using the Health Insurance Review and Assessment service data from 2013 to 2017 to assess the stroke and bleeding risk according to the dose of direct oral anticoagulants in atrial fibrillat patients. Study subjects were the first direct oral

anticoagulants were prescribed in 2015 to 2016 among patients diagnosed with previous atrial fibrillation. The study subjects were classified by experience using past warfarin, type of DOACs, and prescription dose. Follow-up end point was based on the patient ischemic stroke, major bleeding, death, the end date of the data, the earliest prescribed stop, or change of the direct oral anticoagulant. the Common reference group 1:1 matching was conducted based on the propensity score matching in each of the prescription dose group for the three DOACs group. Cox proportional hazard model was conducted by adjusting the patient's age, gender, Charlson disease score, CHA₂DS₂-VASC score, and HAS-BLED score.

Results: StudyIn the regular dose group of new user was 2,846 pairs, direct oral anticoagulant reduced dose group is 4,963 pairs, in the direct oral anticoagulant normal dose group of the warfarin kiers group 2,620 pairs, direct oral oral anticoagulant reduction dose group was the final match 3,580 pairs. Hazard ratio (HR) of the major bleeding in the regular dose use group of new user of DOACs was 0,72 (95% confidence interval (95% CI): 0.59-0.89), 0.74 (95% CI 0.60-0.91) as compared between apixaban and dabigatran/rivaroxaban. HR of intracranial hemorrhage was 0.48 (95% CI: 0.29-0.80), 0.60 (95% CI: 0.35-1.03) compared between dabigatran and apixaban/rivaroxaban, respectively. HR of the major bleeding in the direct oral anticoacoline reduced dose group of prevalent user of DOACs was 0.76 (95% CI: 0.64-0.90), 0.80 (95% CI: 0.67-0.95) comparing between apixaban and dabigatran/rivaroxaban, respectively.

Conclusion: When directly comparing the risk of bleeding between DOACs, gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage risk was statistically significant according to prescription dose and warfarin use history. Therefore, it is necessary to consider the selection of drugs in accordance with the main bleeding risk assessment results when selecting a DOACs.

* This paper includes the contents of the two papers published in the Journal of Korean Medical Science and Therapeutic Advances in Drug Safety.

- Ko YJ, Kim S, Park K, Kim M, Lee J, Yang BR, Kim MS, Park BJ. Impact of the health insurance coverage policy on oral anticoagulant prescription among patients with atrial fibrillation in Korea from 2014 to 2016. J Korean Med Sci. 2018;33(23):e163.

- Ko YJ, Kim S, Park K, Kim M, Lee J, Yang BR, Kim MS, Park BJ. Comparison of bleeding risks among non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Korea Adverse Event Reporting System database. Ther Adv Drug Saf. 2019;10:2042098619876737.

.....
Keyword : oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, stroke, bleeding, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Student number : 2012-23655